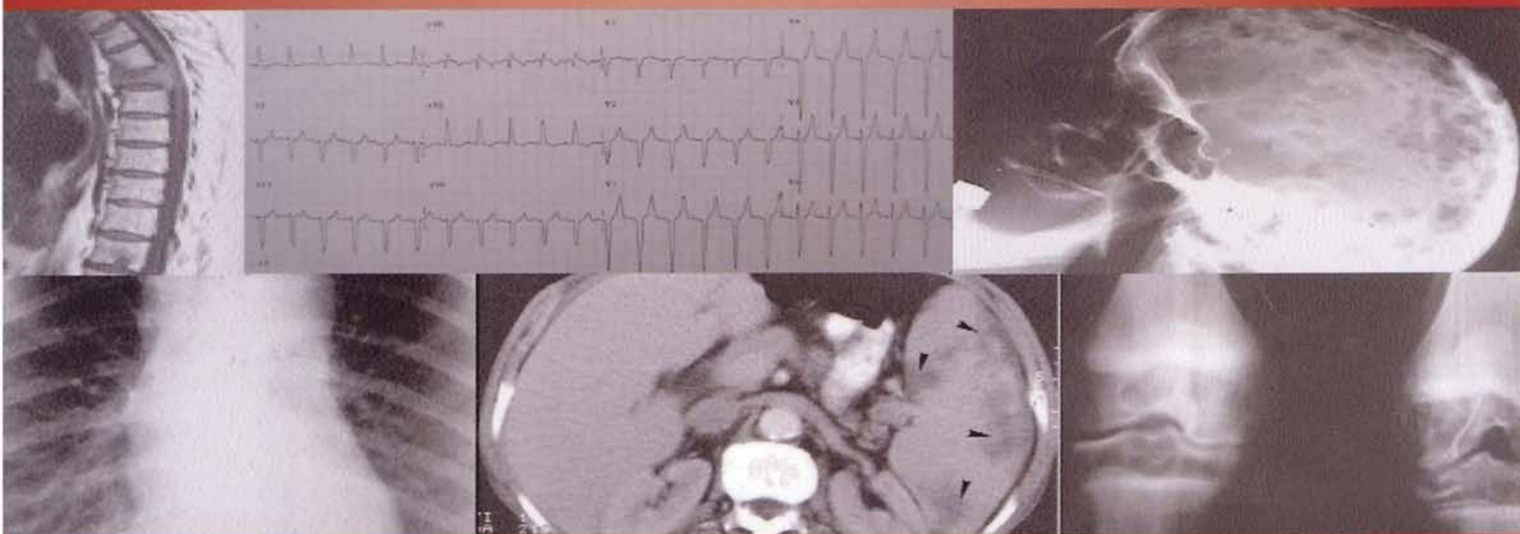
NOUVEAUX DOSSIERS CLINIQUES POUR L'ENC

50 DOSSIERS CLASSIQUES + 10 DOSSIERS TRANSVERSAUX

HEMATOLOGIE

2e Edition



David Boutboul - Jean-David Zeitoun - Eric Khayat - Jérémie Lefèvre

VG
Editions
Vernazobres-Grego

Collection

LES NOUVEAUX DOSSIERS CLINIQUES 2004 « 50 + 10 »

HEMATOLOGIE

David Boutboul - Jean-David Zeitoun - Eric Khayat - Jérémie Lefèvre

Editions Vernazobres-Grego
99, BD DE L'HOPITAL - 75013 PARIS
Tél : 01 44 24 13 61

ISBN 2-84136-520-4

REMERCIEMENTS

A mon grand ami Jérémie Lefèvre, Gérard Majax pour les intimes

David Boutboul

A mes parents et mon frère, pour leur soutien permanent et tellement précieux ;
Mes vrais ami(e)s (ils savent qui ils sont);
Aux hématologues de l'hôpital Henri Mondor.

Jean-David Zeitoun

A ma famille,
A mes amis, toujours présents,
A ceux qui m'ont formé :

Pr Jean-Pierre Bouchon,
Pr Denis Castaing,
Pr Jean-Paul Chigot,
Dr Vincent Cardot,
Dr Francois Duramé,
Dr Pascal Fangio,
Dr Rémi Houdart,
Dr Luc Kerboull,
Pr Fabrice Ménégaux,
Dr Fabien Tigoulet,

Aux co-auteurs de ce livre, pour leur patience et leur temps,
A Patrick Bellaïche, pour sa confiance,
A mes sous-colleurs Etienne et Gaspard,
A Sarah,
A Julie,

Jérémie Lefèvre

TABLE DES MATIERES

50 DOSSIERS CLASSIQUES

10 DOSSIERS TRANSVERSAUX

SOMMAIRE

SOMMAIRE

50 DOSSIERS CLASSIQUES

10 DOSSIERS TRANSVERSAUX

50
DOSSIERS
CLASSIQUES

DOSSIER N° 1

Vous recevez en consultation, M. H., 68 ans, pour une asthénie généralisée chronique. En effet, depuis 3 mois, il se sent très fatigué et de plus, il se plaint de céphalées tenaces, résistantes au paracétamol depuis 2 semaines. En approfondissant l'interrogatoire, vous découvrez que le patient décrit des acouphènes de survenue récente et une baisse de l'acuité visuelle bilatérale.

L'examen clinique révèle :

- **Un sub-ictère cutanéo-muqueux.**
- **Une spénomégalie ainsi que des adénopathies axillaires et cervicales bilatérales indolores.**

1°) De quel syndrome est atteint ce patient ?

2°) Que manque-t-il à l'examen clinique ?

3°) Quelles sont les pathologies qui en sont habituellement responsables ?

4°) Les premiers examens complémentaires vous sont fournis.

NFS : Hb=7,5 g/dL ; Leucocytes = 14500/mm^3 ; dont 35 % de lymphocytes et 55 % de neutrophiles. Le VGM est à 102 μ^3 ; les plaquettes à 185000/mm^3.

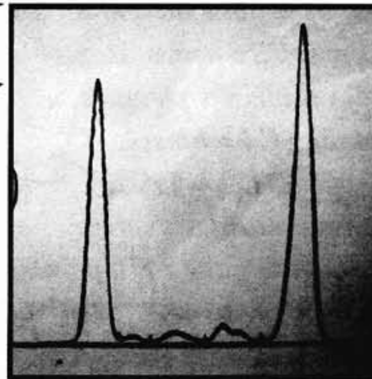
Réticulocytes = 200000/mm^3.

TP = 75%, TCA = 32 s. pour un témoin à 34 s, TS (Ivy) = 17 min.

VS élevée mais peu par rapport au pic **VS = 15 mm à la première heure.** + cryoglobulinémie

Haptoblobine = 0,02 g/L (Nl : 0,6-1,8 g/L).

Electrophorèse des protéines sériques :



Complément sérique : C4 = baissé,

C3 = normal, CH50 = 55%.

Ionogramme sanguin normal,

Quel diagnostic évoquez-vous ?

5°) Comment confirmer ce diagnostic ?

6°) Comment expliquez-vous l'anémie ?

Quels examens demandez-vous en complément ?

7°) Comment expliquez-vous le bilan immunologique ?

8°) Quelles sont les autres atteintes possibles de cette complication immunologique qui sont à rechercher ?

9°) Interprétez le reste des examens complémentaires.

10°) Quel traitement s'impose ?

11°) L'externe se propose de transfuser le patient au vu de la valeur de l'hémoglobine. Qu'en pensez-vous ?

1°) De quel syndrome est atteint ce patient ? (7 points)

Syndrome **d'hyperviscosité (7)**

2°) Que manque-t-il à l'examen clinique ? (5 points)

Fond d'œil (3) : afin d'**expliquer la baisse de la vision (2)**

Il sera bilatéral et recherchera des signes en faveur de l'hyperviscosité :

Dilatations veineuses, hémorragies rétiniennes, exsudats, œdème papillaire, voire thromboses veineuses.

3°) Quelles sont les pathologies qui en sont habituellement responsables ? (12 points)

Myélome multiple (6)
Maladie de Waldentröm (6)

(Polyglobulie 1aire ou 2aire)

4°) Les premiers examens complémentaires vous sont fournis.
NFS : Hb=7,5 g/dL ; Leucocytes = 14500/mm^3 ; dont 35 % de lymphocytes et 55 % de neutrophiles. Le VGM est à 102 μ^3 ; les plaquettes à 185000/mm^3.
Réticulocytes = 200000/mm^3.
TP = 75%, TCA = 32 s. pour un témoin à 34 s, TS (Ivy) = 17 min.
VS = 15 mm à la première heure. Haptoblobine = 0,02 g/L (Nl : 0,6-1,8 g/L).
Electrophorèse des protéines sériques.
Complément sérique : C4 = baissé,
C3 = normal, CH50 = 55%.

} cryoglobulinémie mixte par IgM anti IgG le plus souvent

Ionogramme sanguin normal,
Quel diagnostic évoquez-vous ? (10 points)

Maladie de Waldenström (10)	Anémie macrocytaire régénérative TS augmenté

Polyadénoapthie + splénomégalie avec un pic en gamma (IgM) et un syndrome d'hyperviscosité.

5°) Comment confirmer ce diagnostic ? (15 points)

Myélogramme (3) qui met en évidence :
- Un **infiltrat lymphoïde polymorphe (1)** +++
- La présence de **cellules lympho-plasmocytaires et de plasmocytes** (1)
- **Excès d'éosinophiles et de mastocytes (1)**

Biopsie ostéo-médullaire :
- Infiltration médullaire par des cellules lymphoïdes diffuses ou en îlots.

pour préciser la nature du pic

Immunoélectrophorèse des protéines sériques (3) : retrouve **l'immunoglobuline IgM (2)** et détermine la chaîne légère associée : kappa (80% des cas) ou lambda (20% des cas).

Dosage pondéral des immunoglobulines (2) : le taux d'IgM est très augmenté, ceux des IgA et IgG sont abaissés mais moins que dans le myélome. ECBU : recherche d'une protéinurie

Si positif : immunoéléctrophèrèse des protéines urinaires : qui retrouve les chaînes légères.

Il vaut mieux doser le taux d'IgM sur le taux de gammaglobuline de l'EPP que sur le dosage pondéral car ce dernier donne des résultats peu reproductibles.

Dans les cas difficiles (pas ici), on peut réaliser une biopsie ganglionnaire qui retrouverait :
- Infiltration diffuse de lymphocytes B monoclonaux et hétérogènes (car le clone continu à se différencier).
- L'infiltration et le type sont identiques à ceux de la moelle.

6°) Comment expliquez-vous l'anémie ? Quels examens demandez-vous en complément ? (7 points)

Soit fausse anémie par hémodilution (2) :
- En rapport avec l'hyperprotidémie.
- Si besoin : mesure du volume globulaire total et plasmatique.

Soit anémie hémolytique auto-immune (2) : } le plus souvent c'est une
- **Test de Coombs direct et indirect (2)**
- Dosage de la bilirubine libre ↑, des LDH ↑, de l'haptoglobine effondrée

Soit autres causes :
- **Hypersplénisme (1)**, saignement occulte (digestif +++).
- Insuffisance médullaire (possible mais dans ce cas l'anémie serait arégénrative).

La mesure du volume globulaire total peut être utile si l'indication d'une transfusion d'impose. mais le plus souvent on ne transfusera pas s'il y a un Sd hyperviscosité

Au cours de la maladie de Waldenstöm, les auto-anticorps sont le plus souvent chauds (IgG seuls ou IgG + Complément).

7°) Comment expliquez-vous le bilan immunologique ? (8 points)

- VS = 15 mm : **élevée mais beaucoup moins que ne le voudrait le taux d'IgM (2)**
- Complément : **activation de la voie classique** (2) : C4 et CH50 abaissés avec un C3 normal.
- Il faut donc évoquer une **cryoglobulinémie mixte secondaire à la maladie de Waldenstöm (2)**

8°) Quelles sont les autres atteintes possibles de cette complication immunologique qui sont à rechercher ? (8 points)

- Cutanées : livédo, **purpura (2), syndrome de Raynaud (2)**, acrocyanose (qui peut également être liée à l'hyperviscosité)
- Articulaire : **arthralgies (2)**
- Rénales : **néphropathie glomérulaire (2)** +++) zéro à la question si oubli de l'atteinte rénale

9°) Interprétez le reste des examens complémentaires. (5 points)

TS : **allongé par thrombopathie secondaire à l'IgM (5)** l'IgM monoclonale ↓ l'adhésivité et l'agrégabilité plaquettaire ⇒ agit sur l'hémostase PRIMAIRE

10°) Quel traitement s'impose ? (8 points)

Plasmaphérèse en urgence (8) pour diminuer le syndrome d'hyperviscosité.
Il faut le réaliser sur une bonne voie d'abord veineuse (cathéter central si possible).

Une baisse de 20% du pic permet de diminuer la viscosité de 50%. ++

11°) L'externe se propose de transfuser le patient au vu de la valeur de l'hémoglobine. Qu'en pensez-vous ? (15 points)

Surtout pas de transfusion en cas d'hyperviscosité +++ (10)
De plus, il n'y a pas d'indication de transfusion car **le patient n'a pas de mauvaise tolérance clinique de son anémie (5)** qui est de surcroît sur-estimée par l'hémodilution.

DOSSIER N° 2

Un patient âgé de 54 ans, consulte pour l'apparition récente d'une adénopathie cervicale gauche. Dans l'interrogatoire, vous ne retrouvez pas de notion d'infection récente, ni d'intoxication alcoolo-tabagique. Une échographie a déjà été réalisée et a objectivé une adénopathie cervicale de 2 cm de diamètre. Le corps thyroïde est normal. L'examen ORL est normal, mis à part l'adénopathie. La palpation abdominale objective un ventre souple, dépressible, sans masse palpable. Le patient ne décrit aucun trouble du transit. Il est apyrétique.

1°) Quels sont les critères en faveur de l'origine maligne d'une adénopathie ?

2°) Quel examen paraclinique faut-il discuter ?

3°) Quelles seront vos précautions préalables ?

4°) L'examen permet de poser le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien. Quels sont les 2 types immunologiques de ce lymphome ?

5°) Le diagnostic de lymphome folliculaire est posé grâce à l'histo-immunochimie. Quels sont les marqueurs qui vont être retrouvés ? Une anomalie génétique peut également aider au diagnostic. Laquelle ?

6°) Le scanner a retrouvé une localisation médiastinale (3 ganglions atteints non contigus). S'il n'existe pas d'autres localisations, quel est le stade de ce lymphome ?

7°) Quels sont les critères en rapport avec une forte masse tumorale du lymphome ?

8°) Un PET-Scan va être réalisé. Quels en sont les principes ?

9°) Quels sont les intérêts de cet examen pour la pathologie de votre patient ?

1°) Quels sont les critères en faveur de l'origine maligne d'une adénopathie ? (12 points)

- **Taille > 2 cm (2)**
- **Non douloureuse (2)**
- **Non satellite d'une porte d'entrée infectieuse (2)**
- **Non contemporaine d'un épisode fébrile transitoire (2)**
- **Ancienneté > 1 mois (2)**
- **Accompagnée d'une splénomégalie (2)**

2°) Quel examen paraclinique faut-il discuter ? (14 points)

Biopsie chirurgicale du ganglion (10)
Avec envoie de la pièce pour **examen anatomopathologique (4)**, bactériologique, analyse cytologique, immunophénotypage, cytogénétique

3°) Quelles seront vos précautions préalables ? (5 points)

Bilan pré-opératoire :

- NFS, plaquettes, **TP, TCA (4)**
- Ionogramme, urée, créatinine.

Vérification de l'absence d'allergie (1) (iode, latex, ...)

Le geste a lieu le plus souvent sous anesthésie locale. En cas d'anesthésie générale, ECG, radiographie de thorax, consultation d'anesthésie.

4°) L'examen permet de poser le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien. Quels sont les 2 types immunologiques de ce lymphome ? (12 points)

- Lymphome **malin non hodgkinien de type B (6)**
- Lymphome **malin non hodgkinien de type T (6)**

5°) Le diagnostic de lymphome folliculaire est posé grâce à l'histo-immunochimie. Quels sont les marqueurs qui vont être retrouvés ? Une anomalie génétique peut également aider au diagnostic. Laquelle ? (10 points)

- Immunochimie : **CD10 (2), CD19 (2), CD20 (2), CD22 (2)**, CD79a, (pas de CD5 +++, parfois le CD23)
- Génétique : **translocation t(14 ; 18)(q23 ; q21) (2)** présente dans 70-80% des cas (responsable de la fusion du gène bcl-2 avec le gène J_H).

6°) Le scanner a retrouvé une localisation médiastinale (3 ganglions atteints non contigus). S'il n'existe pas d'autres localisations, quel est le stade de ce lymphome ? (10 points)

Dans la classification d'Ann Arbor :

- **Stade II (10)**

7°) Quels sont les critères en rapport avec une forte masse tumorale du lymphome ? (14 points)

- **Altération de l'état général (2)**
- **Signes généraux (fièvre, sueurs, perte de poids, ...) (2)**
- **Ganglion > 7 cm (2)**
- **Envahissement sanguin (2)**
- **Syndrome compressif (2)**
- **3 territoires différents avec ganglion > 3cm (2)**
- **Elévation de la β2-microglobuline ou des LDH (2)**

8°) Un PET-Scan va être réalisé. Quels en sont les principes ? (15 points)

Technique d'imagerie, **utilisant le 2 fluoro-2-déoxyglucose (2 FDG) (4)**, produit par un cyclotron.
Ce traceur permet **d'évaluer le métabolisme du glucose (8)**
Il permet de localiser les zones où il existe une **hyperactivité cellulaire (3)** (cancer, inflammation...)

Comparé à la scintigraphie au gallium, il possède une meilleure résolution spatiale, un meilleur contraste et présente moins d'artéfact intestinaux.

9°) Quels sont les intérêts de cet examen pour la pathologie de votre patient ? (8 points)

- **Pour le diagnostic (2) :**
  - Confirme la nature tumorale par la fixation du traceur
  - Elimine les faux-positifs découverts par d'autres examens
  - **Affine le bilan d'extension (2)**
  - Intérêt pronostic : corrélation entre le degré de fixation et le degré de malignité
- Pour la surveillance :
  - **Evalue l'efficacité thérapeutique (2)**
  - Recherche **des récidives ou une masse résiduelle (2)**

Que les adénopathies loco-régionales superficielles soient récentes ou chroniques, elles sont le reflet d'une atteinte de leur territoire physiologique de drainage lymphatique.
Principales causes :

- Infections dans territoire de drainage, (les adénopathies étant le plus souvent régressives après traitement) :
  - adénopathies maxillaires, adénopathies cervicales hautes : foyers ORL, infection dentaire.
  - adénopathies axillaires, adénopathies inguinales : plaies, furoncles, **panaris (1)**, **abcès (1)**, dermatose chronique, acné surinfecté, lésions de grattage, **phlébite (1)**, lésions de la verge, du canal anal

- Infections sans point de départ évident dans le territoire de drainage :
  - Toxoplasmose, tuberculose, **maladie des griffes du chat** (1)

- Pathologie maligne :

Les adénopathies peuvent être des **métastases ganglionnaires locales de cancer** (2). Selon les territoires de drainage:

- Ganglion jugulo-carotidien (cancer ORL, cancer de la thyroïde, cancer de la langue)
- Ganglion sus claviculaire, droit ou gauche (cancer abdominal ou pelvien, cancer du sein)
- Ganglion axillaire : cancer du sein
- Ganglion inguinal : cancer des organes génitaux externes, cancer du canal anal

Quel que soit le territoire de drainage : **mélanome (2)**
Les adénopathies peuvent être dues à une atteinte primitive maligne du tissu lymphoïde : maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkinien.

DOSSIER N° 3

Un patient de 60 ans consulte sur les conseils de son médecin traitant pour une asthénie perdurant maintenant depuis plusieurs mois. Il n'a pas d'antécédent particulier. Son traitement est constitué uniquement d'aspirine en cas de céphalées.
Il décrit une sensation de ballonnement abdominal surtout après un repas.
Votre inspection met en évidence une pâleur cutanéo-muqueuse. Le reste de l'examen clinique objective une splénomégalie avec une hépatomégalie modérée. Vous ne retrouvez aucun signe en faveur d'une infection ou d'une hypertension portale. Il n'y a pas d'adénopathie.

La numération demandée par le médecin traitant vous est donnée :

- **Hématies : 3,8 x 10^12 /L**
- **Hémoglobine = 10 g/dL**
- **VGM = 85 μ^3**
- **Hématocrite = 30 %**
- **Réticulocytes = 2 %**
- **Leucocytes = 20 000/ mm^3**
  - **Dont 66 % de polynucléaires neutrophiles et 11 % de lymphocytes.**
  - **6 % de myélocytes, 6 % de métamyélocytes.**
  - **3% d'érythroblastes**
- **Plaquettes : 700 000 / mm^3**

Un myélogramme a été réalisé : moelle pauvre, pas de cellules anormales.

Les premières explorations n'ont pas permis de conclure à une étiologie. Il est donc pratiqué une splénectomie diagnostique. L'examen de la pièce retrouve au sein d'une rate de 900 g, des foyers de métaplasie myéloïde avec des polynucléaires neutrophiles ainsi que des cellules immatures des 3 lignées.

1°) Quelle est la définition d'une splénomégalie ? Quelles en sont les complications possibles ?
2°) Interprétez les examens biologiques fournis.
3°) Quels sont les examens qui ont du être pratiqués avant la splénectomie ?
4°) Quel est votre diagnostic ?
5°) Que pouvez-vous retrouver sur le frottis sanguin qui serait en faveur de ce diagnostic ?
6°) Quelles sont les évolutions possibles de cette affection ?
7°) Comment aurait-on pu faire le diagnostic sans splénectomie ?

1°) Quelle est la définition d'une splénomégalie ? Quelles en sont les complications possibles ? (19 points)

On parle de splénomégalie **dès que la rate est palpable (6)**

Complications d'une splénomégalie :

- **Infarctus splénique (3)**
- **Rupture de rate (3)**
- **Hypersplénisme (hémolyse, cytopénies) (4)**
- Hémodilution (anémie et insuffisance cardiaque à haut débit)
- **Hypertension portale (3)**
- Diminution de l'efficacité des transfusions

Son poids normal est inférieur à 250 g.
On palpe mieux la rate en décubitus dorsal ou latéral droit, en inspiration profonde.

2°) Interprétez les examens biologiques fournis. (14 points)

- **Anémie noramidopyrine (2) normochorme (2) arégénérative (2)**
- Anomalies érythrocytaires
- **Myélémie (2)**
- **Hyperleucocytose (2)**
- **Polynucléose neutrophile (2)**
- **Thrombocytose (2)**

Le CCMH peut se calculer pour trouver la normochromie.

3°) Quels sont les examens qui ont du être pratiqués avant la splénectomie ?

- **NFS, plaquettes (2),** Réticulocytes, Bilirubine, **haptoglobine (2)**,
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, **TP, TCA (2)**
- ECG, RXT : *bilan préopératoire*
- **Myélogramme (2) + Bilan immunologique (2)**
- Bilan hépatique complet, Echographie abdominale, TDM abdominale
- Sérologies : EBV, **VIH (1)**, **CMV (1)**, VHA, **VHB (1)**, **VHC (1)**, Rubéole

Les **vaccinations anti-pneumoccoque (2)** et *anti-Haemophilus Influenzae* sont à faire avant la splénectomie. +++

Splénectomie diagnostique avec ponction biopsie hépatique avec envoi des pièces pour examen anatomopathologique

4°) Quel est votre diagnostic ? (15 points)

Splénomégalie myéloïde (15)

5°) Que pouvez-vous retrouver sur le frottis sanguin qui serait en faveur de ce diagnostic ? (11 points)

Corps de Jolly (3)
Anneaux de Cabot (3)
Dacryocytose (3) (en rapport avec la fibrose médullaire)
Myélémie déséquilibrée et impure (2)

6°) Quelles sont les évolutions possibles de cette affection ? (11 points)

- **Insuffisance médullaire (4)**
- **Hypertension portale et hépatopancréas (3)**
- **Insuffisance cardiaque (2)**
- **Complications de la splénomégalie (2)**
- Acutisation en leucémie aiguë (comme tout syndrome myéloprolifératif) : 10%

7°) Comment aurait-on pu faire le diagnostic sans splénectomie ? (14 points)

Biopsie ostéo-médullaire (5) :

- **Myélofibrose (3)**
- **Avec disparition progressive du tissu hématopoïétique (3)**
- **Absence du chromosome Philadelphia (3)**

DOSSIER N°4

M. B., 38 ans, vient vous consulter pour une diarrhée. Dans ses antécédents, on retrouve simplement un asthme sévère depuis quelques années. A l'interrogatoire, on s'aperçoit que la diarrhée semble d'allure banale et qu'elle survient au retour d'un voyage en Afrique intertropicale. Le patient a pris de lui-même du Clamoxyl®. L'examen clinique est normal. La tolérance est bonne. Il n'y a pas de fièvre et il n'y a eu qu'une selle sub-normale ce jour.

1°) Quels sont les examens complémentaires que vous demandez à ce stade ?

2°) La première anomalie mise en évidence est une éosinophilie à 973/mm^3. Les autres explorations sont en cours. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

3°) Les examens complémentaires sont finalement non contributifs. Vous en concluez que le patient nécessite une abstention thérapeutique vu l'amélioration spontanée de la situation et vous demandez simplement à le revoir un mois plus tard avec un contrôle de la numération. Celui-ci revient comme prévu avec une éosinophilie à 1350/mm^3. Par ailleurs, il vous raconte qu'il est de plus en plus gêné par son asthme. Enoncez vos nouvelles hypothèses diagnostiques.

4°) Après hospitalisation en médecine interne, le bilan est négatif et les médecins du service concluent à un syndrome hyperéosinophilique primitif. Quels ont été leurs critères diagnostiques ?

5°) Quelles sont les étiologies possibles ?

6°) Quelles sont les complications viscérales auxquelles ce patient est exposé ?

7°) Rappelez les principales étiologies malignes pouvant donner une hyperéosinophilie.

1°) Quels sont les examens complémentaires que vous demandez à ce stade ? (15 points)

- **Examen des selles (7)** :
  - Test au bleu de méthylène
  - **Coproculture (2)**
  - **Parasitologie des selles (2)**
- **NFS plaquettes (2)**
- **Frottis, goutte épaisse (2)**
- Hémocultures si fièvre ou hypothermie.

Cet examen des selles doit être systématique devant une diarrhée en retour d'un pays tropical.

2°) La première anomalie mise en évidence est une éosinophilie à 973/mm³. Les autres explorations sont en cours. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ? (12 points)

- **Parasitose (helminthiases +++) (4)**
- **Médicamenteuse (Clamoxyl®) (4)**
- **Atopie (patient asthmatique) (4)**

3°) Les examens complémentaires sont finalement non contributifs. Vous en concluez que le patient nécessite une abstention thérapeutique vu l'amélioration spontanée de la situation et vous demandez simplement à le revoir un mois plus tard avec un contrôle de la numération. Celui-ci revient comme prévu avec une éosinophilie à 1350/mm³. Par ailleurs, il vous raconte qu'il est de plus en plus gêné par son asthme. Enoncez vos nouvelles hypothèses diagnostiques. (16 points)

- **Parasitoses (filariose) (4)**
- **Aspergillose pulmonaire (4)**
- **Maladie de Carrington (4)**
- **Angéite de Churg et Strauss (4)**

Une hyperéosinophilie, quelle que soit sa cause, peut entraîner de la toux et de l'asthme. Mais c'est un diagnostic d'élimination.

4°) Après hospitalisation en médecine interne, le bilan est négatif et les médecins du service concluent à un syndrome hyperéosinophilique primitif. Quels ont été leurs critères diagnostiques ? (16 points)

- **Taux supérieur à 1500 /mm³ (4)**
- **Chronicité (supérieure à 6 mois théoriquement) (4)**
- **Aucune cause retrouvée (4)**
- **Atteinte viscérale (4)**

5°) Quelles sont les étiologies possibles ? (10 points)

- **Syndrome myéloprolifératif (5)** (proche d'une LMC)
- **Prolifération d'un clone T (5)** (sécrétion d'IL5)
- Aucun argument pour une anomalie myéloïde ou lymphocytaire

6°) Quelles sont les complications viscérales auxquelles ce patient est exposé ? (12 points)

- **Cardiaques (3)** (myocardites)
- **Neurologiques (3)** (périphériques ++)
- **Cutanées (urticaires) (3)**
- **Articulaires (3)** (arthrite à éosinophiles)
- **Digestives (3)** (diarrhées et/ou ascite)
- **Pulmonaires (3)**

7°) Rappelez les principales étiologies malignes pouvant donner une hyperéosinophilie. (11 points)

Oncohématologie :

Lignée myéloïde :

- **Syndromes myéloprolifératifs ++** (3)
- **Leucémie à éosinophiles (3)**
- **LAM et surtout la LAM 4 à éosinophiles (3)**
- Syndromes myélodysplasiques

Lignée lymphoïde :

- **Leucémie aiguë lynphoblastique** T **(2), leucémie aiguë lynphoblastique B** t**(5 ; 14) (2)**
- Maladie de Hodgkin
- **Lynptome malin non hodgkinien T (2)**
- **Myélome multiple (2)**

Plus rarement : cancer du sein, cancer des bronches

DOSSIER N°5

Un jeune homme de 19 ans présente une asthénie importante, rapidement progressive, depuis 2 mois. Après avoir consulté son médecin traitant, il a réalisé un bilan biologique et vous l'apporte en consultation. Il n'a pas d'antécédent particulier et ne prend comme médicament que du Guronzan® depuis 2 semaines. Son père est décédé à 45 ans d'un cancer du colon droit.

La biologie vous indique :

- **Hémoglobine : 9,2 g/dL, Leucocytes : 1873/mm³,**
- **Plaquettes : 17000/mm³, Réticulocytes : 58000/mm³,**
- **CRP < 5 mg/L,**

- **Na⁺ : 139 mmol/L, K⁺ : 4,2 mmol/L, Cl⁻ : 99 mmol/L,**
- **Créatine : 73 µmol/L.**

1°) Quel est votre diagnostic ? Justifiez.

2°) Quelles sont les complications de ce tableau ? Quels sont les critères de gravité biologiques de ce tableau ?

3°) Quelle est la complication potentiellement la plus grave ? Que faut-il donc rechercher à l'examen clinique ?

4°) L'examen clinique se révèle normal en-dehors de signes en rapport avec l'anémie et de quelques tâches purpuriques au niveau des membres inférieurs. Quel est l'examen complémentaire à réaliser (détaillez) ? Quelles en sont les contre-indications ?

5°) On vous répond que la moelle est pauvre. Qu'en concluez-vous et que faites-vous ?

6°) On pose finalement le diagnostic d'aplasie médullaire. Quelles sont les différentes étiologies à rechercher et quelle est la plus fréquente ?

7°) Quels sont les traitements spécifiques (hors traitement étiologique) dont vous disposez ?

8°) Il est envisagé une greffe de moelle. Quelles sont les conditions biologiques requises de compatibilité entre donneur et receveur ?

9°) Le petit frère du patient, qui est âgé de 14 ans, remplit ces conditions. Peut-il donner sa moelle ? Si oui, cette opération nécessite-t-elle des précautions particulières ? (justifiez)

1°) Quel est votre diagnostic ? Justifiez. (17 points)

Pancytopénie (3) :

- **Anémie : Hb < 12 g/dL chez la femme (2)** ; < 13 g/dL chez l'homme
- **Neutropénie (2)** : **PNN < 1500 x 10^6/L (2)**
- **Thrombopénie < 150.* 10^9/L (2)**

Centrale (4) car (réticulocytes < 100 000/mm^3)

Traduit une **insuffisance médullaire (2)**

2°) Quelles sont les complications de ce tableau ? Quels sont les critères de gravité biologiques de ce tableau ? (11 points)

Complications cliniques :

- **Syndrome anémique (1)**
- Syndrome leucopénique : **infection, neutropénie fébrile +++ (1)**
- Syndrome **hémorragique (1)**

Profondeur pancytopénie :

- **Hémoglobine < 8 g/dL (2)**
- **Polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3** (2)
- **Plaquettes < 20 000/mm^3** (2)
- **Réticulocytes < 20 000/mm^3** (2)

3°) Quelle est la complication potentiellement la plus grave ? Que faut-il donc rechercher à l'examen clinique ? (11 points)

La thrombopénie profonde avec un risque **d'hémorragie cérébro-méningée (3)**

Il faut rechercher :

- **Des bulles hémorragiques buccales (2)**
- **Hémorragie rétinienne au fond d'œil. (2)**
- **Des hémorragies muqueuses (2)** (gingivorragies)
- **Un purpura (2)**
- A l'extrême céphalée, raideur de nuque, déficits neurologiques

4°) L'examen clinique se révèle normal en-dehors de signes en rapport avec l'anémie et de quelques tâches purpuriques au niveau des membres inférieurs. Quel est l'examen complémentaire à réaliser (détaillez) ? Quelles en sont les contre-indications ? (7 points)

Myélogramme (2) par ponction sternale :
- réalisé et lu en **URGENCE (1)**
- sous prémédication et analgésie locale
- Avec **examen cytologique (1)** : moelle hypoplasique, atteinte quantitative de toutes les lignées, appauvrissement du tissu myéloïde.

Contre-indications :
- **Hémophilie sévère (1)**,
- **Antécédent d'irradiation médiastinale (1)**,
- **Antécédent de chirurgie cardiaque (1)**

Le caractère urgent - s'il est précisé - apporte incontestablement un plus qui ne laissera pas le correcteur indifférent.

5°) On vous répond que la moelle est pauvre. Qu'en concluez-vous et que faites-vous ? (6 points)

Aucune interprétation possible (2) devant un frottis pauvre.

Réaliser rapidement une **biopsie ostéo-médullaire (4)** en crête iliaque (postérieure le plus souvent).
Elle permettra de différencier une myélofibrose d'une aplasie médullaire (majorité de vésicules adipeuses).

Notion à connaître. La biopsie médullaire est INDISPENSABLE.

6°) On pose finalement le diagnostic d'aplasie médullaire. Quelles sont les différentes étiologies à rechercher et quelle est la plus fréquente ? (11 points)

Causes acquises :
- **Idiopathique (> 50%) +++ (3)**
- Infectieuse : **VIH (avec accord du patient) (1)**, hépatite virale non A, non B, non C, Parvovirus B19
- **Toxique (benzène) (1)**, toluène, hydrocarbures, solvants
- **Médicamenteuse (1)** : chloramphénicol, anti-thyroïdiens de synthèse, Sels d'or, Sulfamides, Aldactone
- **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (1)**
- **Iatrogène : secondaire à une radiothérapie ou une chimiothérapie (1)**

Causes constitutionnelles :
- **Maladie de Fanconi (2)**

  La cause la plus fréquente est idiopathique (1)

Les diagnostics différentiels d'une aplasie médullaire au myélogramme sont : la myélofibrose et à un degré moindre, l'envahissement malin (tumeur solide ou hémopathie maligne). D'où encore une fois le caractère indispensable de la biopsie ostéo-médullaire...
Les hépatites virales sont très rares.
La tuberculose n'est pas une vraie cause d'aplasie médullaire (ça traîne encore dans quelques bouquins).
Le benzène est LE toxique à connaître en hématologie (exposition professionnelle possible : attention au dossier dévastateur de médecine du travail !...).
Les médicaments responsables d'aplasie se recoupent pour une bonne partie avec ceux qui induisent des agranulocytoses.
Enfin, la cause idiopathique la plus fréquente est maintenant un classique de l'internat qu'on retrouve dans bien des maladies (algodystrophie...).

7°) Quels sont les traitements spécifiques (hors traitement étiologique) dont vous disposez ? (12 points)

- **Traitement immunosuppresseur (4)** (sérum anti-lymphocytaire, ciclosporine)
- **Greffe de moelle allostérique (4)**
- **Stéroïdes anabolisants** (4) (androgènes : Noréyhandrone (Nivelar®) pour mémoire à garder en dernière intention)

8°) Il est envisagé une greffe de moelle. Quelles sont les conditions biologiques requises de compatibilité entre donneur et receveur ? (13 points)

- **Compatibilité ABO et rhésus (10)** (obligatoire)
- **Compatibilité maximale système HLA A, B, DR et si possible DQ (3)**

Ces conditions sont globalement les mêmes que pour une greffe d'organe.

9°) Le petit frère du patient, qui est âgé de 14 ans, remplit ces conditions. Peut-il donner sa moelle ? Si oui, cette opération nécessite-t-elle des précautions particulières ? (Justifiez) (12 points)

OUI (4), il peut donner sa moelle.
Oui (2), une allogreffe à partir d'un donneur mineur nécessite des précautions spécifiques : **autorisation signée des parents (2)**, **accord de l'intéressé (2)**, accord **d'un comité de 3 personnes dont 2 médecins (2)** (dont 1 pédiatre) après entretien avec le donneur (les refus de ce comité ne sont pas motivés).

Complément sur l'aplasie médullaire : c'est une maladie qui induit une insuffisance médullaire GLOBALE (insuffisance de production des cellules de toutes les lignées).
On distingue 3 formes cliniques, en pratique, d'aplasie idiopathique :

1. Une forme très profonde qui impose une greffe de moelle très rapide
2. Une forme moins sévère sur laquelle on essaie en premier les immunosuppresseurs
3. Une forme aiguë résolutive pour laquelle il faut rechercher une cause toxique ou penser à une aplasie pré-LAL surtout chez l'enfant.

Enfin, l'absence de syndrome tumoral est la règle dans les aplasies médullaires, constituant un élément sémiologique essentiel (par rapport à une leucémie aiguë).

DOSSIER N°6

Une femme âgée de 36 ans vous consulte au 3ème trimestre de sa grossesse pour l'apparition d'œdème des membres inférieurs. Il s'agit de sa 1ère grossesse. Lors de la précédente consultation gynécologique, il n'y avait pas d'anomalie particulière.
Vous prenez sa tension artérielle avec :

- **Tension artérielle systolique 155 mm de Hg.**
- **Tension artérielle diastolique 95 mm de Hg.**

Sa tension artérielle était tout à fait normale lors de la précédente consultation systématique de contrôle.
Vous demandez une recherche de protéinurie montrant un résultat d'un taux de protéinurie à 0,35 g par 24h.

1°) Quel diagnostic précis suspectez-vous ?

2°) Justifiez votre réponse.

3°) Quels sont les risques fœtaux de ce syndrome ?

4°) Vous pratiquez une prise de sang complémentaire. Cette prise de sang montre un taux de transaminases augmenté, une thrombopénie et une baisse de l'hémoglobine. Quel syndrome redoutez-vous ? Quels sont les examens permettant d'objectiver la cause de la baisse de l'hémoglobine ?

5°) Quelle est la physiopathologie de ce syndrome ?

1°) Quel diagnostic précis suspectez-vous ? (15 points)

Une prééclampsie (15)

2°) Justifiez votre réponse. (14 points)

Devant l'association d'une **hypertension artérielle (4)** de type gravidique (tension artérielle diastolique supérieure à 140 et tension artérielle diastolique supérieure à 90) et d'une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g par 24h.

Grossesse **au-delà de 20 semaines d'aménorrhée (4)**

Ce syndrome prééclampsie est favorisé face à un âge maternel avancé pour sa grossesse, **œdème des membres inférieurs (2)**

3°) Quels sont les risques fœtaux de ce syndrome ? (20 points)

Risque de **souffrance fœtale chronique (4) (retard de croissance intra utérin (4)**, **oligoamnios (4)** de type disharmonieux, souffrance fœtale aiguë voire **mort fœtale in-utéro (4), prématurité (4)**).

4°) Vous pratiquez une prise de sang complémentaire. Cette prise de sang montre un taux de transaminases augmenté, une thrombopénie et une baisse de l'hémoglobine. Quel syndrome redoutez-vous ? Quels sont les examens permettant d'objectiver la cause de la baisse de l'hémoglobine ? (35 points)

Devant ce syndrome de pré-éclampsie et les données biologiques, on suspecte un **HELLP Syndrome (15)**

Il associe ;

- Hémolyse
- Elevated Leaver enzyme (augmentation des transaminases avec cytolyse hépatique)
- Low platelets : thrombopénie.

Pour rechercher la cause de la baisse de l'hémoglobine on demandera un dosage de la **bilirubine (4)** et de **l'haptoglobuline (4)** et des **LDH érythrocytaires (4)** permettant d'objectiver l'hémolyse.

La présence de **schizophytes (4)** au **frottis sanguin (4)** permet d'évoquer la cause mécanique de cette hémolyse.

5°) Quelle est la physiopathologie de ce syndrome ? (16 points)

Le HELLP syndrome entre dans le cadre de la **microangiopathie thrombotique (3)** avec **consommation de plaquettes (2)** (d'où thrombopénie), **lyse des globules rouges (2)** de cause mécanique (d'où anémie) et **micro thrombose capillaire périglobulaire hépatique (2)** (d'où augmentation des transaminases).

La physiopathologie de ce syndrome est liée à une **ischémie placentaire (3)** (expliquant l'hypoxie et la souffrance fœtale) entraînant une **libération de substances cytotoxiques (2)**

Ces substances entraînent une **altération de l'endothélium (2)** entraînant des lésions viscérales en particulier au niveau rénal (d'où protéinurie) et l'apparition d'atteintes viscérales par microangiopathie.

DOSSIER N°7

Une jeune femme âgée de 22 ans consulte pour un purpura pétéchial et ecchymotique d'apparition brutale. Vous la voyez aux urgences.

A l'interrogatoire :
- **Pas d'antécédent de transfusion sanguine**
- **Pas d'intoxication alcoolo-tabagique**
- **Pas de douleur articulaire.**

A l'examen :
- **Auscultation cardio-pulmonaire normale**
- **Erosion buccale avec quelques bulles sanglantes**
- **Pas d'adénopathie palpable.**
- **Le reste de l'examen clinique est normal.**

Les premiers résultats des examens biologiques montrent :
- **Globules rouges et globules blancs normaux, plaquettes : 45000/mm^3**

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifiez.

2°) Quel est le mécanisme expliquant la baisse des plaquettes ?

3°) Quels sont les 2 examens à réaliser en première intention ?

4°) Quel traitement effectuez-vous si le bilan étiologique est négatif ?

5°) Après l'arrêt du traitement, les plaquettes rechutent aux environs de 55000/mm^3. Que faites-vous ?

6°) Au bout de 6 mois de traitement bien conduit, une thrombopénie persiste. Quel examen pratiquez-vous ?

7°) Quelle est votre attitude thérapeutique ?

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifiez. (22 points)

Le diagnostic évoqué est celui de **purpura thrombopénique idiopathique (10)** devant :

- **Femme jeune (2)**,
- **Pas de prise médicamenteuse (2)**,
- **Pas d'antécédent particulier (2)**.
- **Atteinte uniquement de la lignée plaquettaire (2)**
- **Apyrexie (2)**
- **Pas de syndrome tumoral (2)**

2°) Quel est le mécanisme expliquant la baisse des plaquettes ? (9 points)

La destruction des plaquettes est périphérique (4)

Leur durée de vie des est raccourcie :

- Liée à la présence **d'immunoglobulines (3)** (auto-anticorps) de type IgG ou IgM **dirigés contre les protéines GP IIb-IIIa ou Ib-IX (2)** et qui vont induire leur destruction périphérique.

3°) Quels sont les 2 examens à réaliser en première intention ? (10 points)

- La ponction sternale avec **myélogramme (2)** en **urgence (2)** (la thrombopénie n'est pas une contre-indication)
  - Recherche de nombreux mégacaryocytes attestant l'origine périphérique du purpura thrombopénique

- **Le fond d'œil (4)** : recherche de signe hémorragique attestant de la gravité du purpura thrombopénique

4°) Quel traitement effectuez-vous si le bilan étiologique est négatif ? (19 points)

- Hospitalisation **en urgence (2)**
- Repos au lit
- **Proscrire tout geste susceptible de faire saigner la patiente (2)** (biopsie, injection intra-musculaire, sport violent, ...)
- **Pas de médicament interférant avec l'hémostase (2)** (AINS, aspirine)

Les transfusions plaquettaires, les veino-globulines sont inutiles dans ce contexte puisqu'il n'y a pas de syndrome hémorragique et le nombre de plaquette dépasse 20000/mm³

- **Corticothérapie (4)** à forte dose type Prednisone (Solupred® : posologie 1,5 mg/kg per os pendant au moins 4 semaines en traitement d'attaque puis diminution progressive par paliers en fonction de l'efficacité du traitement). Au total le traitement par corticoïdes dure 2 à 3 mois.
- Mesures associées : **apport potassique (1), régime pauvre sel (1), protection gastrique (1)**, régime pauvre en glucides d'absorption rapide.
- **Vérification de l'absence de problème gynéco-obstétrical (2)** (grossesse en cours ou arrêtée, ablation d'un dispositif intra-utérin)
- **Blocage transitoire des règles (2)**, Methergin® per os (progestatif continu pour bloquer les menstruations (contraception associée))
- Traitement des ménométrorragies éventuelles, d'une épistaxis....

- **Surveillance (2)** régulière à la recherche de saignements, numération plaquettaire, effets secondaires des corticoïdes

5°) Après l'arrêt du traitement, les plaquettes rechutent aux environs de 55000/mm³. Que faites-vous ? (10 points)

Abstention thérapeutique (4)
Surveillance simple (4)
Eviter les injections intra-musculaires, les AVK, l'aspirine (2)...

On ne traite qu'en dessous de 50000 voire même pour certaines équipes qu'à partir de 20000.

6°) Au bout de 6 mois de traitement bien conduit, une thrombopénie persiste. Quel examen pratiquez-vous ? (10 points)

- Il faut pratiquer une **épreuve isotopique pour déterminer la durée de vie des plaquettes (10)** et le lieu de séquestration.

7°) Quelle est votre attitude thérapeutique ? (20 points)

- Séquestration plaquettaire et essentiellement splénique avec destruction précoce, indication d'une **splénectomie (10)** pourrait être proposée avec mesures suivantes :

- Bilan pré-opératoire
- **S'assurer d'un nombre de plaquettes suffisant avant la chirurgie (2)**
- **Vaccination pré-opératoire anti-pneumocoque et anti-haemophilus (2)**, anti-VHB.
- **Eradication des foyers infectieux (2)**
- **Antibiothérapie au long cours par Oracilline au moins 2 ans (2)**
- **Surveillance des taux des plaquettes en post-opératoire et pendant plusieurs mois (2)**

La splénectomie est indiquée en cas de purpura thrombopénique auto-immunitaire chronique (plus de 6 mois d'évolution chez l'adulte et 12 mois chez l'enfant).

En cas de résistance, il faut rechercher une rate accessoire +++ (notamment en cas d'antécédent traumatique abdominal)

Les traitements médicaux peuvent être :

- Danazol (Danatrol®)
- Cyclophopsphamide (Endoxan®)
- Azathioprine (Imurel®)

DOSSIER N°8

Mme P, 40 ans, consulte pour une angine. Elle est fébrile à 39°C.
L'interrogatoire vous apprend que son dernier accouchement s'est compliqué d'une hémorragie de la délivrance ayant nécessité une transfusion sanguine.
Une prise de sang récente n'avait retrouvé qu'une élévation des lymphocytes. Les plaquettes et les hématies étaient normales en nombre et en taille. Un frottis avait alors été prescrit. Il objectivait des grands lymphocytes hyper basophiles.

1°) Quel syndrome suspectez-vous ? Justifiez.

2°) Quelle est sa définition précise ? A quoi correspondent les cellules hyper basophiles ?

3°) Quelles maladies peuvent donner un faux syndrome biologique de ce type ?

4°) Si la patiente présente une choriorétinite, à quelle étiologie faut-il penser ?

5°) Si on retrouvait une éruption morbilleuse, quelle serait l'autre hypothèse diagnostique ?

6°) Finalement, quelques jours après la première consultation, la patiente présente un ictère subconjonctival. Quel est votre diagnostic final ?

7°) Comment confirmerez-vous votre diagnostic ?

8°) Quelles auraient été les conséquences éventuelles sur le fœtus si elle avait contractée cette affection durant sa grossesse ?

9°) Quelle va être l'évolution de cette pathologie ?

1°) Quel syndrome suspectez-vous ? Justifiez. (19 points)

Un syndrome mononucléosique (13)

Histoire de la maladie : **angine (2)**
Biologie : **hyperlympocytose (2) hyper basophile (2)**

Le myélogramme n'est pas utile au diagnostique.

2°) Quelle est sa définition précise ? A quoi correspondent les cellules hyper basophiles ? (15 points)

Hyperlymphocytose (3) (> 4000*10^6/L) avec au frottis des **grands lymphocytes hyper basophiles (3)** et polymorphes
A coté des lymphocytes normaux, on retrouve donc des :

- **Grandes cellules mononuclées** (2) avec un **cytoplasme abondant (1)** et un noyau excentré, non nucléolé.

Le reste de la NFS est normal (2) (sauf complications).

→ Ce sont des **LT8 (2)** (CD3+, CD8+) **activés (2)** témoignant d'une activation de l'immunité cellulaire +++

3°) Quelles maladies peuvent donner un faux syndrome biologique de ce type ? (6 points)

- **Leucémies aiguës (2)** (confusion avec les blastes)
- Certaines formes de **Leucémie Lymphoïde Chronique (2)**
- **Maladie de Waldenström (2)**
- Lymphocytose infectieuse de Carl Smith (touchant les enfants et les nourrissons), constitué de petits lymphocytes T CD4+

Le polymorphisme des lymphocytes permet le plus souvent de redresser le diagnostic

4°) Si la patiente présente une choriorétinite, à quelle étiologie faut-il penser ? (10 points)

Primoinfection à *Toxoplasma Gondii (10)*

5°) Si on retrouvait une éruption morbilleuse, quelle serait l'autre hypothèse diagnostique ? (10 points)

La rubéole (10)

6°) Finalement, quelques jours après la première consultation, la patiente présente un ictère subconjonctival. Quel est votre diagnostic final ? (10 points)

Dans ce contexte post-transfusionnel, il faut penser devant un ictère et un syndrome mononucléosique à **une primoinfection à CMV (10)**

Le CMV est la deuxième cause de syndrome mononucléosique. Il représente environ 40% des syndromes mononucléosiques avec un Test MNI négatif.

7°) Comment confirmerez-vous votre diagnostic ? (10 points)

Sérologie CMV (5) avec **recherche d'IgM anti CMV (5)**

Chez le sujet immunocompétent, le diagnostic de certitude est sérologique. Le plus souvent par une technique en Elisa. Le diagnostic d'infection évolutive est porté sur :

- la présence d'IgM spécifiques (qui ne différencie pas une primo-infection d'une réinfection) ;
- la séroconversion (apparition des anticorps) sur deux sérums consécutifs qui signe la primo-infection ;
- l'ascension des IgG (multiplication par 4) sur deux sérums consécutifs.

Dans certains cas, les anticorps apparaissent tardivement. Les prélèvements doivent être répétés en cas de suspicion clinique, associés éventuellement à la virémie CMV

8°) Quelles auraient été les conséquences éventuelles sur le fœtus si elle avait contracté cette affection durant sa grossesse ? (10 points)

La primo-infection à CMV chez la femme enceinte permet **la transmission du virus au fœtus (2).**

Elle peut être **asymptomatique (2)** ou se présenter sous la forme d'un syndrome viral banal.

Les conséquences de cette transmission sont variables : **prématurité (1), hypotrophie (1), mort in utero (1), maladie des inclusions cytomégaliques du nouveau-né (1)**. L'atteinte du nouveau-né peut également être totalement **asymptomatique (1)**

Près de 10 % des nouveau-nés infectés présenteront des **séquelles neurologiques (1)** (choriorétinite, surdité, retard psychomoteur, microcéphalie, etc.)

9°) Quelle va être l'évolution de cette pathologie ? (10 points)

Chez les adultes sains et immunocompétents, l'évolution de l'infection à CMV est **spontanément favorable (10)** et ne justifie aucune attitude thérapeutique spécifique.

DOSSIER N°9

M. V., 52 ans, est amené aux urgences par sa femme parce qu'"il perd la tête" depuis la veille au soir.

A l'examen, le patient est effectivement désorienté et obnubilé ; il ouvre les yeux spontanément, les pupilles sont symétriques et réactives ; la réponse motrice est orientée à la douleur, le langage est confus. On ne retrouve pas de signe neurologique de localisation. Le reste de l'examen général est normal.

Constantes : pouls : 92/min ; TA : 15/9 mmHg ; Température : 38,7°C.

1°) Calculez le score de Glasgow. (Détaillez)

2°) Quel est le 1er examen à réaliser à visée diagnostique ?

3°) Le résultat de cet examen est normal. Le patient s'améliore sur le plan neurologique, tandis qu'apparaît une pâleur avec ictère conjonctival, associée à un purpura pétéchial. Vous réalisez un bilan biologique qui retrouve : Hb : 9 g/dL, des globules blancs à 8550/mm^3 et des plaquettes à 24500/mm^3. Il y a des schizocytes au frottis sanguin. Les LDH sont à 4N. L'haptoglobine est basse. Les bilans hépatique et rénal sont normaux.

a) Quel est alors le diagnostic le plus probable ?
b) Quelle en est la cause la plus fréquente à cet agé ?
c) Que sont les schizocytes et que traduisent-ils de façon générale ?

4°) Quelle atteinte organique classique manque ici ? Qu'en pensez-vous ?

5°) Une exploration supplémentaire peut vous permettre d'asseoir définitivement votre diagnostique. Quelle est-elle et qu'en attendez vous ?

6°) Quel est votre traitement dans les grandes lignes ?

7°) Quel est le meilleur paramètre de surveillance de l'efficacité du traitement ?

1°) Calculez le score de glasgow. (Détaillez) (17 points)

Glasgow=13 (17)
Yeux=4
Moteur=5
Verbal=4

2°) Quel est le 1[er] examen à réaliser à visée diagnostique ? (14 points)

- Confusion fébrile = rechercher une infection du système nerveux central (méningite ou méningo-encéphalite), donc analyse du LCR
- **Par ponction lombaire (10)**
- **En urgence (4)**

Le scanner avec analyse bactériologique, biochimique et cytologique est à réaliser avant la ponction lombaire en cas de signe focal et/ou de troubles de la conscience sévères type coma (en pratique = Glasgow <7 ou 8).

3°) Le résultat de cet examen est normal. Le patient s'améliore sur le plan neurologique, tandis qu'apparaît une pâleur avec ictère conjonctival, associée à un purpura pétéchial. Vous réalisez un bilan biologique qui retrouve : Hb : 9 g/dL, des GB à 8550/mm^3 et des plaquettes à 24500/mm^3. Il y a des schizocytes au frottis sanguin. Les LDH sont à 4N. L'haptoglobine est basse. Les bilans hépatique et rénal sont normaux.

a) Quel est alors le diagnostic le plus probable ?
b) Quelle en est la cause la plus fréquente à cet âge ?
c) Que sont les schizocytes et que traduisent-ils de façon générale ? (20 points)

a) Syndrome de micro-angiopathie thrombotique : **purpura thrombopénique thrombotique (8)**
b) **Idiopathique (40%) (4)**
c) Ce sont des **globules rouges fragmentés (4)** ; ils traduisent **l'origine MECANIQUE d'une hémolyse (4)**

Anémie hémolytique + thrombopénie (de consommation) + souffrance d'organe aiguë = MAT. Le caractère fluctuant des signes neurologiques est très évocateur.

4°) Quelle atteinte organique classique manque ici ? Qu'en pensez-vous ? (9 points)

L'atteinte rénale (5) (insuffisance rénale aiguë) manque ici.

Elle n'élimine en rien le diagnostic (2) ; elle est **le plus souvent discrète ou absente chez l'adulte (2)**, contrairement à la MAT de l'enfant (le syndrome hémolytique et urémique) où elle est au 1[er] plan.

5°) Une exploration supplémentaire peut vous permettre d'asseoir définitivement votre diagnostique. Quelle est-elle et qu'en attendez vous ? (13 points)

Biopsie gingivale (5)

Normale n'élimine pas le diagnostic (4) (positive dans 40 à 60% des cas)

Peut montrer une **thrombose des petits vaisseaux (4)** par un matériel hyalin au sein duquel se trouvent des agrégats plaquettaires et de la fibrine.

6°) Quel est votre traitement dans les grandes lignes ? (15 points)

- **Hospitalisation (3)** en unités de soins intensifs
- Traitement symptomatique : **transfusion de culots globulaires (3)**
- Traitement physiopathologique : **échanges plasmatiques (3)** avec plasma frais congelé (ou PFC seul parfois)
- **Corticothérapie (3)** souvent employée
- **Surveillance (3)**

7°) Quel est le meilleur paramètre de surveillance de l'efficacité du traitement ? (14 points)

Le taux de plaquettes (14)

Les LDH seront également un bon paramètre de surveillance.

DOSSIER N°10

Une femme âgée de 30 ans vous est adressée pour l'apparition récente d'un purpura isolé des membres inférieurs.
A l'interrogatoire, on note la notion d'une hémorragie lors d'une extraction dentaire, il y a 1 mois, résolutif par compression.

A l'examen clinique on retrouve une patiente en bon état général :

- **Tension artérielle à 13/8 mmHg.**
- **Pouls régulier normal à 70/min.**
- **Deux bulles sanglantes buccales à la face interne des genoux.**
- **Purpura des membres inférieurs.**

Examens complémentaires :

- **Globules rouges à 4 millions/mm³**
- **Globules blancs à 6500/mm³**
- **Hémoglobine à 13,5 g/dL**
- **Plaquettes à 20000/mm³**
- **Vitesse de sédimentation normale**
- **TP/TCA normaux**
- **Fibrinémie normale**

1°) Devant tout purpura, quel est le signe clinique majeur qu'il faut rechercher systématiquement ?

2°) Quelle est la physiopathologie d'un purpura ?

3°) Citez les principales causes dans ce contexte de thrombopénie à éliminer.

4°) Citez de ce fait le bilan potentiel paraclinique à pratiquer.

5°) Si la patiente était fébrile, quels seraient les diagnostics à évoquer ?

6°) L'ensemble de ces examens revient négatif. Citez les moyens thérapeutiques en phase aiguë, face à un purpura thrombopénique idiopathique.

1°) Devant tout purpura, quel est le signe clinique majeur qu'il faut rechercher systématiquement ? (15 points)

La TEMPERATURE (15)

En effet tout purpura fébrile est un purpura fulminans jusqu'à preuve du contraire mais il peut également s'agir d'une infection chez un sujet ayant une pancytopénie et donc une neutropénie.

2°) Quelle est la physiopathologie d'un purpura ? (14 points)

Un purpura traduit une **anomalie de l'hématose primaire (8)** faisant intervenir :

- les plaquettes (**thrombopénie ou thrombopathie (3)** congénitale ou acquise)
- les vaisseaux (**vascularité ou fragilité capillaire) (3)**

3°) Citez les principales causes dans ce contexte de thrombopénie à éliminer. (15 points)

- Il faut éliminer une thrombopénie de **cause médicamenteuse (2)**
- Une **allo immunisation post-transfusionnelle (2)**
- **Pathologie auto-immune (2)** en particulier de type lupus
- **Coagulation intravasculaire disséminée (2)** bien que TP/TCA normales
- Atteintes de type mécanique en particulier syndrome de Moschowitz
- **Hypersplénisme (2)**
- Atteinte virale en particulier **hépatite B (1)**, **CMV (1)**, **HIV (1)**, rubéole, mononucléose infectieuse.
- Cause centrale en particulier une atteinte métastase, dysmyélopoïèse, **aplasie (2)**, hémopathie.

4°) Citez de ce fait le bilan potentiel paraclinique à pratiquer. (14 points)

- Sérologie virale en particulier **HIV (avec accord de la patiente) (2)** mais aussi CMV, hépatites B et C, rubéole, MNI, toxoplasmose.
- Pratique **d'un test de COOMBS direct (2)** voire d'un test de Dixon à la recherche d'anticorps antiplaquettes.
- Recherche **de facteurs antinucléaires (2)** en particulier pour les lupus érythémateux, recherche d'autres anticorps en particulier antithymus, **anticorps anti-DNA (2)**, complexe immun circulant, bilan biologique hépatique,
- Bilan de coagulation : TCA, PDF, complexes solubles (éliminer une CIVD)

- Si ce bilan revient négatif, indication éventuelle **d'un myélogramme (2)** permettant de distinguer s'il s'agit d'une thrombopénie centrale de périphérique. (Rechercher la cause de l'atteinte centrale).

5°) Si la patiente était fébrile, quels seraient les diagnostics à évoquer ? (32 points)

- **Purpura fulminans+++ (8)**
- **Paludisme (5)**
- **Pancytopénie infectée (5)**
- **VIH (2)**, mononucléose infectieuse, **VHC (2)**, **VHB (2)**
- **Lupus (3)**
- **Endocardite (3)**

6°) L'ensemble de ces examens revient négatif. Citez les moyens thérapeutiques en phase aiguë, face à un purpura thrombopénique idiopathique. (10 points)

Indication soit d'utilisation **d'immunoglobulines polyvalentes (5)**
Soit d'une **corticothérapie (5)**

DOSSIER N°11

Mme X, 27 ans, enceinte à 33 semaines d'aménorrhée (1ère grossesse), consulte aux urgences obstétricales pour une douleur pelvienne survenue de manière rapidement progressive.

L'inspection abdominale est normale. La palpation retrouve une nette défense au siège de la douleur. Le spéculum met en évidence des traces de sang noir. Le toucher vaginal est sensiblement normal en-dehors de la douleur. Un rythme cardiaque fœtal est enregistré et retrouve une tachycardie fœtale associée à une bonne réactivité.

1°) Quel diagnostic évoquez-vous d'emblée pour expliquer la douleur pelvienne ?

2°) A quelle pathologie maternelle est fréquemment associée ce diagnostic ? Donnez-en la définition.

3°) La patiente est césarisée en urgence. La réanimation pédiatrique est rapidement efficace. 2 heures plus tard, l'infirmière vous appelle pour une hémorragie en nappe au point de perfusion. Le monitorage montre des bonnes constantes. Quel diagnostic évoquez-vous immédiatement ? Quel autre signe fondamental manque ?

4°) Hiérarchisez les examens complémentaires amenant à la confirmation diagnostique.

5°) Quels sont les 2 diagnostics différentiels classiques de cette maladie ?

6°) Quel est votre traitement dans les grandes lignes ?

7°) Une fois l'épisode aigu résolu, la patiente demande si la récidive est possible aux prochaines grossesses et s'il existe une prévention. Que lui répondez-vous ?

1°) Quel diagnostic évoquez-vous d'emblée pour expliquer la douleur pelvienne ? (15 points)

Hématome rétro-placentaire (15)

2°) A quelle pathologie maternelle est fréquemment associée ce diagnostic ? Donnez-en la définition. (9 points)

Il est fréquemment associé à une **pré-éclampsie (3)** (1 fois sur 2 environ) dont la définition exacte est :

- **HTA > 140 mmHg de systolique et/ou 90 mmHg de diastolique (2)**
- **Protéinurie> 1 g/L (2)** sur un échantillon ou 0,3g sur les urines de 24h (en l'absence d'infection urinaire)
- **Survenant après 20 semaines de grossesse (2)**

La prééclampsie a pour définition une triade dont le dernier élément n'est pas les œdèmes (comme on l'apprenait classiquement), mais sa survenue pendant la 2ème moitié de la grossesse. Une HTA et/ou une protéinurie avant 20 semaines feront évoquer une néphropathie primitive (sans rapport avec la grossesse). Quant aux œdèmes, ils sont simplement à connaître comme signe d'alarme (surtout s'ils sont diffus).

3°) La patiente est césarisée en urgence. La réanimation pédiatrique est rapidement efficace. 2 heures plus tard, l'infirmière vous appelle pour une hémorragie en nappe au point de perfusion. Le monitorage montre des bonnes constantes. Quel diagnostic évoquez-vous immédiatement ? Quel autre signe fondamental manque ? (14 points)

On évoque **une coagulation intravasculaire disséminée (7)**

Le signe fondamental qui manque est **le choc (7)**

Ces 2 signes fondamentaux sont associés 1 fois sur 2. L'ischémie est facultative (allant de l'acrocyanose simple à la gangrène).

4°) Hiérarchisez les examens complémentaires amenant à la confirmation diagnostique. (19 points)

- Dépistage : **TP, TCA (5)** (ces 2 temps sont très allongés), **Fibrinogène (5)** (effondré)
- Confirmation : **produits de dégradation de la fibrine (3), D-Dimères (3), complexes solubles (3)** (tous élevés)

5°) Quels sont les critères biologiques qui permettent de poser le diagnostic ? (21 points)

- **D-Dimères > 500 μg/L (3)**
- **critères majeurs** : **Plaquettes <50000 (3)** ou **TP<50% (3)**
- **critères mineurs** : **Plaquettes < 100000 (3)** ou **TP<65% (3)** ou **fibrinogène<1g/L (3)**

Le diagnostic de CIVD BIOLOGIQUE est posé si D-Dimères + 1 critère majeur ou 2 critères mineurs (3)

6°) Quels sont les 2 diagnostics différentiels classiques de cette maladie ? (6 points)

- **Insuffisance hépato-cellulaire (3)** profonde sur cirrhose décompensée (PDF peu élevé, complexes solubles absents)

- **Fibrinolyse primitive (3)** (très proche, mais très rare) : fibrinogène normal, complexes solubles négatifs ou peu élevés, PDF très élevés, plaquettes normales

7°) Quel est votre traitement dans les grandes lignes ? (8 points)

- **Hospitalisation (2)**
- **Traitement étiologique (2)**
- Héparine hors contre-indication pour certains
- Symptomatique : **sang frais ou PFC (2)**
- **Surveillance (2)**

8°) Une fois l'épisode aigu résolu, la patiente demande si la récidive est possible aux prochaines grossesses et s'il existe une prévention. Que lui répondez-vous ? (8 points)

- **OUI (2)**, la récidive est toujours possible, mais jamais certaine, ce qui amène certains obstréticiens à hospitaliser les patientes environ une semaine avant le terme auquel elles ont fait leur précédent hématome rétro-placentaire

- **OUI (2)**, une prévention existe d'efficacité démontrée **par Aspégic® de 75 à 150 mg/jour de la 14ème semaine d'aménorrhée (4)** à la 35ème semaine d'aménorrhée.

DOSSIER N°12

Vous voyez aux urgences le petit Mathieu B., 6 ans, pour une violente douleur du genou gauche survenue lors d'un match de football. Il a en effet reçu un coup de pied sur le genou. La douleur a été très violente et il est venu aux urgences accompagné par son professeur de gym.

A l'examen, vous notez effectivement une articulation augmentée de volume, très douloureuse avec une impotence fonctionnelle totale. Le reste de l'examen est normal, mis à part quelques hématomes d'âge différent sur les jambes et les cuisses. Mathieu vous explique qu'il tombe souvent et qu'il a donc des bleus fréquemment.

Ses antécédents vous sont donnés par la mère qui arrive aux urgences très inquiète : allergie au Clamoxyl®, angines nombreuses. → RAA ??

La tension artérielle est à 12/7 mmHg ; la température à 37,8°C ; le poids est de 20 kilos.

1°) Quels sont les 2 diagnostics à évoquer ? Quel est le plus probable ? Justifiez.

2°) Quels sont vos examens complémentaires ?

3°) Qu'en attendez-vous ?

4°) Quelle va être votre attitude thérapeutique ?

5°) A quelles complications est exposé cet enfant ?

6°) On envisage de pratiquer une amygdalectomie chez Mathieu. Rappelez les indications et les contre-indications de cette opération. Quelles seront les précautions à prendre ?

7°) Cette maladie a une transmission génétique. Qui sont les conductrices ? Comment expliquer que dans la famille, une fille soit atteinte de cette maladie ?

1°) Quels sont les 2 diagnostics à évoquer ? Quel est le plus probable ? Justifiez. (20 points)

Hémarthrose traumatique du genou gauche (4) sur **hémophilie mineure probablement A (4)**
Sévices à enfant (4) (à toujours évoquer)

Hémarthrose traumatique du genou gauche sur **hémophilie mineure (4)**

Justification :

- **Sexe masculin (1)**
- Type A : **beaucoup plus fréquente que la B (1)**
- Forme mineure : **âge élevé de la découverte (1)**, hémorragie provoquée pour un **traumatisme mineur (1)** et non pas spontanée.

2°) Quels sont vos examens complémentaires ? (18 points)

Biologique : **NFS, plaquettes (2)**, **Groupe ABO (2)**, rhésus, **phénotypage erythrocytaire complet (2)**, **recherche d'agglutinines irrégulières (2)**
Hémostase complète : **TP, TCA (2)**, TS, fibrinogène, **dosage des facteurs VIII et IX (2)**, dosage du facteur de Willebrand, **test avec sang du patient et celui du témoin (2)**
Bilan hépatique de référence, **sérologies pré-transfusionnelles (2)**

Radiographie du genou de face et de profil (2) : des 2 côtés, comparatives.

3°) Qu'en attendez-vous ? (11 points)

- **NFS, plaquettes : normaux (1)**
- **Groupe, Rhésus, RAI : obligatoire avant toute transfusion (1)** doit être étendu car patient à risque de transfusions multiples
- **TP**, TS, taux de fibrinogène : **normaux (1)**
- **TCA : allongé (3)**, corrigé par l'adjonction de plasma témoin, ce qui élimine un anticoagulant circulant
- Dosage des facteurs VIII et IX : **diminution du VIII en cas d'hémophilie A et du IX en cas d'hémophilie B (3)**
- Dosage du facteur de Willebrand, activité cofacteur de la ristocétine : normaux.
- Bilan hépatique, sérologies : obligatoire
- **Radiographies : épanchement intra-articulaire (2)**

4°) Quelle va être votre attitude thérapeutique dans l'immédiat ? (9 points)

Hospitalisation (1) en urgence (1) en pédiatrie.
Pose d'une voie veineuse périphérique, **antalgiques (1)**,
Evitez l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Repos strict au lit et **immobilisation du genou par attelle ou plâtre (1)**
Glace sur le genou à titre antalgique (1) et anti-inflammatoire.
Mobilisation précoce (1) dès cessation de la douleur

Correction du déficit en facteur VIII (1) : par voie intra-veineuse et non par voie intra-musculaire (zéro à la question si IM) : 20-30 UI par Kg, renouvelé toutes les 8-12 heures jusqu'à un taux supérieur à 30%.
Si hémarthrose majeure et mal tolérée, **ponction évacuatrice au bloc opératoire (1)** sous stricte asepsie, après correction du déficit en VIIIc.

Surveillance (1) clinique et biologique : état articulaire du genou, pouls, tension artérielle, température, NFS, TCA et facteur VIII.

Pas de kinésithérapie chez les enfants.

5°) A quelles complications est exposé cet enfant ? (17 points)

Complications de la maladie : (2)

- **Arthrite septique (2)** ++++ (pas mis zéro à la question)
- Au long cours :
  - **Arthropathie hémophilique (2)** secondaires aux hémarthroses à répétition (fonte musculaire, épanchement articulaire, arthrose au long cours)
  - **Hématomes profonds (2)** (psoas avec compression du nerf crural, hématome rétro-péritonéal, compression vasculo-nerveuses : médian au poignet, sciatique dans la fesse, nerf poplité, ...)
  - Hématome dangereux : plancher buccal avec asphyxie, hématome rétro-orbitaire.
  - Hémorragies rares : cutanéo-muqueuses, cérébrales, méningée, viscérales, ...
  - Retentissement psycho-social

Complications du traitement :

- En cas d'utilisation du facteur VIII C hautement purifié
  - **Hémolyse (2)**
  - Hyperprotidémie
  - **Allergie (2)**
- **Apparition d'un anticoagulant circulant (3)** : anticoagulant anti-facteur VIII, mis en évidence par la persistance de l'allongement du TCA du malade malgré le mélange avec le plasma témoin normal.

- Complications infectieuses :
  - **Infections par le VIH (2)**, actuellement risque diminué (molécule obtenue par génigénétique)
  - **Hépatites B et C (2)** (vaccination obligatoire contre l'hépatite B)
  - CMV

6°) On envisage de pratiquer une amygdalectomie chez Mathieu. Rappelez les indications et les contre-indications ou non-indications de cette opération. Quelles seront les précautions à prendre ? (12 points)

Indications :

- En cas **d'amygdalite chronique (1)** (amygdalite dont les signes inflammatoires locaux et régionaux persistent 3 mois ou plus) ne répondant pas à un traitement médical bien conduit et bien suivi, l'amygdalectomie peut être proposée.
- En cas **d'amygdalite aiguë récidivante ayant résisté à un traitement médical bien conduit et bien suivi (1)**, l'amygdalectomie est recommandée.
- En cas de **syndrome d'apnées obstructives du sommeil en rapport avec une hypertrophie adénoïdo-amygdalienne (1)**, le traitement de référence chez l'enfant est l'adénoïdo-amygdalectomie. Si d'autres causes (malformations, troubles neurologiques, par exemple) s'associent à l'obstacle que constitue l'hypertrophie adénoïdo-amygdalienne, il s'agit d'un autre problème. L'adénoïdo-amygdalectomie peut être, alors, une des composantes d'un traitement médico-chirurgical plus complexe.
- En cas de **tuméfaction unilatérale d'une amygdale, suspecte de malignité (1)**, l'amygdalectomie s'impose sans délai pour réaliser les examens histologiques nécessaires.

Contre-indications ou non-indications :

- Les troubles de la coagulation ne sont pas une contre-indication absolue, si l'indication est posée.
- Les **fentes palatines sont une contre-indication relative (1)** car l'opération risque de décompenser une insuffisance vélaire potentielle
- **Un état fébrile (1)** doit faire repousser l'intervention.
- **L'otite moyenne aiguë (1)** n'est pas une indication d'amygdalectomie.
- Les otites moyennes récidivantes (survenue d'au moins trois épisodes d'otite moyenne aiguë, en moins de six mois, séparés chacun par un intervalle libre d'au moins trois semaines) ne sont pas une indication d'amygdalectomie.
- **L'otite séromuqueuse (1)** n'est pas une indication d'amygdalectomie, sauf cas particulier.
- Une hypertrophie amygdalienne bilatérale isolée, sans signe d'obstruction, sans phénomène inflammatoire et/ou infectieux récidivant ou chronique, non suspecte de malignité n'est pas une indication d'amygdalectomie.
- **L'amygdalectomie n'est pas recommandée pour traiter les troubles du développement staturo-pondéral (1)**, les troubles du développement orofacial, les

troubles dentaires, les troubles de la mastication et du langage, s'il n'y a pas d'obstruction symptomatique des voies aériennes.

- En cas d'abcès périamygdalien, le caractère systématique de l'amygdalectomie ne saurait s'imposer au décours ou à distance de l'épisode aigu étant donné l'efficacité du drainage, de l'antibiothérapie initiale et le faible taux de récidives ultérieures.
- Des ronflements isolés, sans signes d'obstruction ou de complication, ne sauraient constituer à eux seuls une indication opératoire.

Précautions à prendre :

- **Dosage du facteur VIII (1), recherche d'un anticorps circulant (1)**
- **Traitement substitutif afin d'avoir un facteur VIIIc supérieur à 70% en per-opératoire (1)**
- **Hémostase soigneuse (1)**
- Maintenir le taux de facteur VIII > 50% en post-opératoire immédiat et > 20-30% jusqu'au 7ème-9ème jour.
- Rechercher un anticorps circulant en post-opératoire
- Surveillance locale jusqu'au 7-9e jour du fait du risque d'hémorragie retardée survenant à la chute d'escarres.

7°) Cette maladie a une transmission génétique. Qui sont les conductrices ? Comment expliquer que dans la famille, une fille soit atteinte de cette maladie ? (13 points)

Les conductrices obligatoires :

- **filles d'hémophile (2)**
- **mères de 2 enfants hémophiles (2)** (non jumeaux homozygotes)
- **mères d'un enfant hémophile avec une histoire familiale évocatrice (2)**

Les conductrices potentielles :

- **sœurs d'hémophile (1)**
- **mère d'un enfant hémophile sans histoire familiale évocatrice (1)**

Exceptionnellement, les femmes peuvent être atteintes d'hémophilie.
Les explications sont :

- **une lyonisation extrême (1)** inactivant la majorité des chromosomes porteurs du gène
- **un syndrome de Turner (X0) (1)**
- **une translocation X-autosome (1)**
- **un couple parental constitué par un homme hémophile et une femme conductrice** (1) (du même type d'hémophilie) ;
- **une disomie X maternelle (1)** : anomalie de disjonction du chromosome X au cours de la méiose aboutissant à la présence chez le zygote de deux chromosomes X maternels.

DOSSIER N°13

On vous adresse un malade âgé de 20 ans pour des troubles hémorragiques.
En effet, de façon récente le patient se plaint de saignements lorsqu'il se brosse les dents, lorsqu'il se rase. Il y a 15 jours, il a présenté des saignements du nez sans cause traumatique.
Pas de notion de prise médicamenteuse particulière.
Face à ces symptômes, vous demandez un dosage du taux de plaquettes, du TP et du TCA.

Le taux de plaquettes revient normal mais le bilan de coagulation est perturbé.

1°) Qu'explore préférentiellement le TP ? (Taux de prothrombine) Quelles sont les causes essentielles qu'il faut rechercher face à une atteinte du TP de façon isolée ?

2°) Devant une perturbation de la crase sanguine, quel est le réflexe que le biologiste doit avoir de façon systématique lors de sa manipulation ?

3°) Qu'explore préférentiellement le TCA ? Quelles sont les étiologies à évoquer devant un TCA augmenté et un TP normal ?

4°) Quels sont les 2 réflexes très importants à établir si l'on a un taux de TCA perturbé ?

5°) Si on élimine l'hypothèse de la présence d'anticoagulants circulants, quels sont les 2 diagnostics principaux envisagés devant les perturbations du TP / TCA ? Et quel est le moyen biologique pour les différencier ?

6°) Si les 2 hypothèses diagnostiques précédemment citées sont éliminées, quel est le dernier diagnostic à penser devant une perturbation du TP et du TCA ?

1°) Qu'explore préférentiellement le TP ? (Taux de prothrombine) Quelles sont les causes essentielles qu'il faut rechercher face à une atteinte du TP de façon isolée ? (12 points)

Le TP explore préférentiellement au niveau de la voie de la coagulation **le facteur VII (4).**

Face à une anomalie isolée du TP il faut donc évoquer soit la présente **d'anticoagulants spécifiques circulants anti-facteur VII (4)** (donc d'anticorps anticoagulants spécifiques anti facteur VII) soit de façon rare **un déficit en facteur VII (4)** (soit constitutionnel, soit acquis).

2°) Devant une perturbation de la crase sanguine, quel est le réflexe que le biologiste doit avoir de façon systématique lors de sa manipulation ? (12 points)

Il faut toujours rechercher au niveau du plasma **la présence d'anticoagulants circulants (6).**

Pour cela, **il faut utiliser le plasma du malade et le mélanger avec un plasma témoin (6).** La non normalisation du résultat suite à l'adjonction de plasma témoin fait suspecter des anticoagulants circulants.

3°) Qu'explore préférentiellement le TCA ? Quelles sont les étiologies à évoquer devant un TCA augmenté et un TP normal ? (27 points)

Le TCA explore préférentiellement **les facteurs XII (4) XI (4) IX (4) et VIII (4).**

S'il y a un taux de TCA perturbé avec TP normal, on suspectera soit **la présence d'anticoagulants en particulier antiprothrombinase (3)** avec risque supérieur thrombotique.
Possibilité **d'anticorps spécifiques anti VIII ou anti IX dans le cadre d'hémophilie (8)**
Soit lié à l'hémophilie A (déficit en facteur VIII), hémophilie B (déficit en facteur IX) et maladie de Willbrand.

4°) Quels sont les 2 réflexes très importants à établir si l'on a un taux de TCA perturbé ? (15 points)

Premier réflexe : il faut toujours **avoir le taux de plaquettes (6)**. Devant un TP / TCA perturbé et une thrombopénie, il faut toujours éliminer **une CIVD (3)** (coagulation intravasculaire dissimulée). Le diagnostic sera porté par une recherche de complexe soluble (CS positif).

Deuxième réflexe : il faut penser **à doser le facteur V (6)** qui est un facteur pronostic dans le cadre d'insuffisance hépatocellulaire. (Facteur V diminué étant un reflet de signe de gravité).

5°) Si on élimine l'hypothèse de la présence d'anticoagulants circulants, quels sont les 2 diagnostics principaux envisagés devant les perturbations du TP / TCA ? Et quel est le moyen biologique pour les différencier ? (24 points)

Il faut envisager essentiellement **l'hypovitaminose K (8)** et **l'insuffisance hépatocellulaire (8).**

Le moyen pour différencier les 2 causes est **le dosage du facteur V (8)** qui est diminué seulement dans l'insuffisance hépatocellulaire puisqu'il s'agit d'un facteur de la coagulation non vitamine K dépendant.

6°) Si les 2 hypothèses diagnostiques précédemment citées sont éliminées, quel est le dernier diagnostic à penser devant une perturbation du TP et du TCA ? (10 points)

Il faut évoquer une **anomalie du fibrinogène (10)** (soit augmenté soit diminué soit une anomalie qualitative).

DOSSIER N°14

M. Chole, âgé de 64 ans, vous est adressé dans le service des urgences pour fièvre élevée à 40°C avec frissons et douleur de l'hypochondre droit intense. Vous apprenez que ce malade est alcoolo-tabagique. L'examen clinique objective un sub-ictère conjonctival. Lors de la palpation de l'hypochondre droit, accentuation de la douleur.

Il existe aussi une splénomégalie et une circulation veineuse collatérale prononcée. Important ballonnement abdominal avec matité pouvant faire suspecter de l'ascite.

Une prise de sang est réalisée montrant un taux de globules blancs augmenté avec polynucléose, une baisse de l'hémoglobine.

Augmentation de la bilirubine de type conjugué. TP TCA perturbé.

1°) Quel diagnostic précis évoquez-vous face à ces symptômes ?

2°) Quel est l'examen paraclinique non invasif le plus performant permettant le diagnostic de cette pathologie ?

3°) Quelles sont les 2 hypothèses diagnostiques à évoquer face à cette situation clinique devant une baisse du TP / TCA ?

4°) Quels sont les moyens paracliniques permettant de distinguer les 2 hypothèses de perturbation de TP / TCA ?

5°) Quelles sont les causes possibles d'anémies devant ce contexte clinique ?

1°) Quel diagnostic précis évoquez-vous face à ces symptômes ? (21 points)

On évoque une **angiocholite (7)** par probable **lithiase de la voie biliaire principale (6)** entraînant une **décompensation œdémato-ascitique (4)** chez un patient probablement **cirrhotique d'origine éthylique (4)**

Devant l'association douleur / ictère / température et polynucléose.
Le terrain alcoolique
La splénomégalie et la circulation veineuse collatérale pour l'hypertension portale en rapport avec la cirrhose.

2°) Quel est l'examen paraclinique non invasif le plus performant permettant le diagnostic de cette pathologie ? (16 points)

Il s'agit de **l'échographie abdominale (8)** montrant une **dilatation au niveau du canal cholédoque (8)** avec une voie biliaire principale augmentée supérieure à 8mm.

Possibilité de dilatation consécutive des voix biliaires intra-hépathiques.
Possibilité d'objectivation de la lithiase au niveau du bas cholédoque.
Elle retrouve également la splénomégalie, le foie dysmorphique et l'ascite.

3°) Quelles sont les 2 hypothèses diagnostiques à évoquer face à cette situation clinique devant une baisse du TP / TCA ? (18 points)

Possibilité d'hypovitaminose K (9) lié à la choléstase ou **insuffisance hépatocellulaire (9)** devant ce terrain alcoolique et des signes d'hypertension portale (splénomégalie, ascite, circulation collatérale).

4°) Quels sont les moyens paracliniques permettant de distinguer les 2 hypothèses de perturbation de TP / TCA ? (18 points)

- S'il s'agit d'une hypovitaminose K **la correction TP / TCA s'effectue facilement par injection de vitamine K (9)**
- S'il s'agit d'une insuffisance hépato-cellulaire, **il y a une baisse du facteur V (9)** (facteur V n'étant pas vitamine K dépendant).

Il se peut dans ce cas clinique qu'il y ait les 2 atteintes plus ou moins associées.

5°) Quelles sont les causes possibles d'anémies devant ce contexte clinique ? (25 points)

- Anémie liée à **l'hypersplénisme (5)**
- **Anémie secondaire à un syndrome hémorragique (5)** soit a un phénomène de gastrite ou de varices œsophagiennes
- Anémie par **carence en particulier en folate (5)**
- **Anémie inflammatoire (5)**
- Anémie de **cause rénale. (Syndrome Hépatorénal) (5)**

DOSSIER N°15

→ Rela   17thor

Une femme de 45 ans est hospitalisée pour un état de choc.

Dans ses antécédents, on retrouve la notion de coliques néphrétiques.

Depuis 5 jours, elle présente des brûlures mictionnelles avec des douleurs lombaires droites associées à une fièvre. ↳ pyelo + cystite

Devant l'état de choc, son médecin la transfère à l'hôpital en urgence par une ambulance médicalisée.

A l'examen :

- Coma profond
- Intubation naso-trachéale et ventilation mécanique pendant le transport
- Tension artérielle systolique à 70 mm Hg, pouls rapide et filant
- Température à 40°C
- Genoux marbrés, ecchymoses étendues du thorax, hémorragie naso-pharyngée et saignement en nappe au point de perfusion. ↳ thrombopénie

Biologie :

- GB : 14000 (90 % PNN) ↑↑↑
- GR : 4 millions/mm^3
- Hb : 10 g/dL anémie à transfuser
- Hte : 40 %
- Plaquettes : 17000 thrombopénie
- TP 20 % ↓↓
- TCA : 80 secondes/témoin 32 secondes ↑↑
- PDF augmentée ↑↑↑
- Fibrinogène : 0, 35 g/L ↓
- Recherche de complexes solubles : +
- Facteur V : 30 % ↓↓
- Facteur VII+X : 72 % ↓↓
- Facteur II : 43 % ↓↓
- Créatinémie 140 → IRA
- ASAT et ALAT : normaux

CIVD :

1°) Quel diagnostic vous paraît le plus probable ?

2°) Que pensez-vous de l'hypothèse d'une fibrinolyse aiguë primitive ?

3°) Que pensez-vous de l'hypothèse d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë ?

4°) Quel bilan demandez-vous en urgence ?

5°) Quel traitement instituez-vous, sans tenir compte du problème hématologique ?

6°) Quel traitement proposez-vous pour le problème hématologique ?

1°) Quel diagnostic vous paraît le plus probable ? (14 points)

Coagulation intra-vasculaire disséminée (10) (CIVD) **suite à un choc septique (2)** à bacille gram négatif **à porte d'entrée urinaire haute droite (2)**

Devant :

- Tableau de pyélonéphrite sur possible obstacle (antécédents de coliques néphrétiques)
- Etat de choc : tension artérielle à 70, coma, détresse respiratoire
- Septique : fièvre

CIVD

- Arguments cliniques
  - Contexte étiologique évocateur, hémorragie en nappe spontanée
- Arguments biologiques
  - Thrombopénie sévère, allongement important du TCA et diminution du TP
  - Diminution importante du facteur V, II
  - Diminution modérée du facteur VII et X
  - Elévation modérée des PDF, présence de complexes solubles

2°) Que pensez-vous de l'hypothèse d'une fibrinolyse aiguë primitive ? (15 points)

- Le **bilan biologique est contre (5)** car :
  - **Thrombopénie (5)**
  - **Présence de complexes solubles (5)**

On peut réaliser le temps de lyse des euglobulines : très diminuées dans la fibrinolyse aiguë.

3°) Que pensez vous de l'hypothèse d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë ? (12 points)

- **Absence d'argument clinique (4)**
- **Absence de modification enzymatique (4)**
- **Facteur VII et X modérément diminués (4)**
- Une thrombopénie peut se voir si elle est associée à un hypersplénisme

4°) Quel bilan demandez-vous en urgence ? (20 points)

- **Hémocultures** (4) en milieu aérobie et anaérobie à répéter et ECBU avant toute antibiothérapie.
- **Groupage rhésus, RAI** (4)
- **Bilan hépatique complet (2)**
- **Glycémie (2)**
- **Radiographie du thorax** (2)
- ECG
- **NFS, plaquettes (2)** et crase sanguine à répéter
- **Echographie rénale** (2)

5°) Quel traitement instituez-vous, sans tenir compte du problème hématologique ? (21 points)

- **Hospitalisation en réanimation (3)**
  - Scope
  - Sonde gastrique et urinaire
  - Ventilation mécanique (paramètre à adapter aux gaz du sang, sédation si besoin)
  - Voie veineuse centrale avec mesure de la PVC, à discuter
- **Remplissage vasculaire (3)** rapide et intensif à adapter aux paramètres hémodynamiques
- **Amine vasopressine (3)** : selon la réponse au remplissage et guidé par la PVC
- **Antibiothérapie double (3)** : synergique et bactéricide : active sur les gènes suspectés (bacille gram négatif à bonne pénétrance rénale et en l'absence de contre-indications : Oflocet® : 200 mg x 2/jour en perfusion de 30 min associé à l'Amiklin® : 15 mg/kg/j en deux perfusions de 45 min)
- **Drainage des urines si dilatation cavitaire à l'échographie par néphrostomie** (3)
- **Equilibration hydro et électrolytique** (3)
- **Surveillance (3)** :
  - Clinique : pouls tension artérielle, diurèse, fonction respiratoire, recherche d'hémorragie extériorisée, profonde, prévention des complications de décubitus
  - Paraclinique : ionogramme sanguin, gaz du sang, radiographie du thorax, NFS, plaquettes, hémostase complète

6°) Quel traitement proposez-vous pour le problème hématologique ? (18 points)

- **Traitement de l'étiologie : choc septique** (4)

- Lutte contre le syndrome hémorragique
  - **Culot globulaire (3)** si hémorragie selon l'état hémodynamique
  - **Plasma frais congelé (3)** (PFC) en fonction du choc et de l'hémostase
  - **Concentré unitaire plaquettaire (3)** : à renouveler afin d'avoir un taux de plaquettes entre 40 et 50000
  - **Concentré de fibrinogène (3)** : 1 à 2 g en IV lent à renouveler éventuellement tant que le taux reste inférieur à 0,8 g/L

- Lutter contre les microthromboses diffuses
  - Mise en route du traitement étiologique
  - **Héparine à faible dose en perfusion (2)** continue à la seringue électrique : 100 U/kg/j à adapter aux TCA
  - Pour certaines association avec l'anti-thrombine III au rôle neutralisant à adapter au dosage de l'activité anti-Xa

DOSSIER N°16

Un garçon de 3 ans est vu en consultation pour impotence fonctionnelle du genou droit, suite à un choc minime survenu 4 heures auparavant.

A l'examen :

- Position antalgique de l'articulation, mobilisation douloureuse
- Genou augmenté de volume, douloureux, chaud
- Le reste des examens montre quelques ecchymoses anciennes au niveau des deux membres inférieurs.

Examens complémentaires :

- Globules blancs et hématies normaux
- Temps de saignement : INR normal, TCA à 100 pour un témoin à 30 secondes
- L'allongement du TCK est corrigé in vitro par l'apport du plasma (dont le témoin est normal)
- Le dosage du facteur VIII est inférieur à 1%.

La mère de l'enfant vous explique que son premier fils est atteint d'hémophilie.



1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifiez.

2°) Une radiographie du genou a été réalisée. Interprétez-la.

3°) Quels sont les principes de la prise en charge au long cours ?

4°) L'enfant grandit sous la surveillance de votre service. Cependant, de nouvelles hémarthroses surviennent. Elles sont traitées médicalement. Une radiographie des genoux est réalisée plusieurs années plus tard. Interprétez-la.



5°) Si la mère de l'enfant est à nouveau enceinte, quels seraient les signes d'hémophilie de la période néonatale ?

6°) Quel est le risque d'avoir un enfant atteint ?

7°) A partir de combien de semaines d'aménorrhées peut-on faire un diagnostic prénatal ? Comment fait-on un diagnostic prénatal ?

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifiez. (17 points)

Hémophilie A (5) majeure (2) car :

- Sexe : **garçon (1)** (maladie héréditaire liée au chromosome X)
- **Antécédents familiaux (1)** : fratrie atteinte d'hémophilie.
- **Hémarthrose du genou droit suite à un choc minime (1)**
- Antécédents d'ecchymoses des membres inférieurs
- Hémostase primaire : **temps de saignement, plaquettes : normaux (1)**
- Coagulation : INR normal
- **TCA allongé et corrigé par l'apport de plasma (2)**
- **De type A puisque baisse du facteur VIII (2)**
- **Majeure car taux inférieur à 1% (1)** (hémophilie atténuée lorsque taux du facteur entre 5 et 25% et hémophilie fruste lorsque taux de facteur entre 25 et 50%)

2°) Une radiographie du genou a été réalisée. Interprétez-la. (7 points)

<u>**Radiographie du genou de profil (3) :**</u>
Epanchement intra-articulaire (2)
Hémarthrose aiguë (2) dans le cadre d'une hémophilie
Pas d'autre anomalie visible



3°) Quels sont les principes de la prise en charge au long cours ? (17 points)

Prise en charge à **100%** **(3)**, ALD 30

Education de la famille et du patient (2) :

- **Avoir la carte du groupe sanguin, d'hémophile (1)** (qui précise le type, le taux de VIII de base, la présence éventuelle d'un anticoagulant circulant, le service où l'enfant est pris en charge...)
- Mesures hygiéno-diététiques : **pas de sports violents (1), pas d'injection intra-musculaire (1), éviter les anti-agrégants plaquettaires (1)**, pas de prise de température rectale...
- Précautions en cas de chirurgie.
- Apprendre les gestes à faire si accident hémorragique :
  - **Soins locaux et auto-transfusions à domicile grâce à des kits de facteur VIII (2)** permettant l'injection intra-veineuse directe par une infirmière, hémostase localse (Surgicel®, Thrombase®)
  - En cas d'hémophilie A atténuée, un traitement par MINIRIN®.

Soutien psychologique (2) +++ pour l'enfant et les parents.

Enquête familiale et génétique (2)

Surveillance régulière en milieu spécialisé clinique et biologique (2) (bilan hépatique, NFS, sérologies, TCA, facteur VIIIc)

4°) L'enfant grandit sous la surveillance de votre service. Cependant, de nouvelles hémarthroses surviennent. Elles sont traitées médicalement. Une radiographie des genoux est réalisée plusieurs années plus tard. Interprétez-la. (13 points)



Radiographie des genoux de **face** **(2)** :

- **Pincement articulaire (3)**
- **Irrégularité des surfaces articulaires (3)**
- **Géodes sous-chondrales de siège tibial (3)**

Arthropathie hémophilique évoluant vers **l'arthrose (2)**

5°) Si la mère de l'enfant est à nouveau enceinte, quels seraient les signes d'hémophilie de la période néonatale ? (10 points)

- **Céphalhématome ou bosse sérosanguine (3)**
- **Hémorragies intracrâniennes (3)**
- **Ecchymoses (2), hématomes multiples (2)**

6°) Quel est le risque d'avoir un enfant atteint ? (11 points)

1/4 (11)

1/2 (probabilité de transmettre l'X atteint) x 1/2 (probabilité que ce soit un garçon).

7°) A partir de combien de semaines d'aménorrhées peut-on faire un diagnostic prénatal ? Comment fait-on un diagnostic prénatal ? (15 points)

Un diagnostic prénatal précoce est possible à partir d'un prélèvement de villosité choriale (**9-12 SA) (3)**

1[ère] étape : **étude du sexe de l'enfant (4)** soit par caryotype si ponction trophoblaste, soit par échographie avant ponction sang fœtal.

Si le fœtus est une fille → arrêt des explorations (2)

Si le fœtus est un garçon :

- **soit mutation identifiée chez l'hémophile et la mère → analyse directe (2)**
- soit mutation non identifiée chez une femme conductrice obligatoire (ce qui est le cas de la mère)
  - **avec étude familiale informative → analyse indirecte (RFLP) (2)**
  - **avec étude familiale non informative → dosage facteur coagulation chez le fœtus masculin à 20 SA par cordocentèse après détermination du sexe fœtal (2)**
- soit mutation non identifiée chez une mère non conductrice obligatoire (et mosaïque germinale non écartée) → cordocentèse (seule méthode certaine).

DOSSIER N°17

Vous êtes appelé en urgence en tant que médecin du SAMU pour un enfant âgé de 7 ans qui présente un syndrome confusionnel.
A l'arrivée vous trouvez un enfant très affaibli et peu réactif, la tension artérielle est très diminuée, évaluée à 8 mmHg pour la systolique et 5 mmHg pour la diastolique. Il se plaint de maux de tête violents.
L'examen montre une raideur de la nuque, la température est élevée à 40°C.
A l'examen clinique, on constate un purpura des membres inférieurs (d'après la maman, les signes sont arrivés très rapidement en fin de soirée.)

1°) Quel diagnostic d'urgence suspectez-vous ?

2°) Justifiez votre réponse.

3°) Quel est le germe le plus fréquent responsable de ce tableau clinique ?

4°) Le patient est hospitalisé en urgence en soins intensifs par transport SAMU ; un remplissage vasculaire macromoléculaire est réalisé, une prise de sang montre une thrombopénie majeure. Quel diagnostic suspectez-vous en première intention ?

5°) Quels sont les risques opposés, potentiels de la pathologie hématologique suspectée lors de la précédente question ?

6°) Quelle est la physiopathologie d'une CIVD de façon globale ? Quelles en sont les incidences biologiques et thérapeutiques ?

1°) Quel diagnostic d'urgence suspectez-vous ? (14 points)

Il faut suspecter un **purpura fulminans (6)** secondaire à une **méningite (4)** avec sepsis sévère.
Il s'agit d'une urgence diagnostique avec morbidité voire une mortalité importante.

2°) Justifiez votre réponse. (16 points)

En faveur d'une méningite : association d'un **syndrome méningé (4)** (céphalée, raideur de la nuque) + **température (4)**
En faveur d'un purpura fulminans l'association **purpura des membres inférieurs (4) + sepsis sévère (4)**

On parle d'état de choc en cas d'hypertension résistante au remplissage.

3°) Quel est le germe le plus fréquent responsable de ce tableau clinique ? (16 points)

Il s'agit le plus fréquemment de méningites à **méningocoques (16)** plus rarement à haemophilus influzae ou pneumocoque.

4°) Le patient est hospitalisé en urgence en soins intensifs par transport SAMU ; un remplissage vasculaire macromoléculaire est réalisé, une prise de sang montre une thrombopénie majeure. Quel diagnostic suspectez-vous en première intention ? (10 points)

On suspecte une **coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) (10)**

5°) Quels sont les risques opposés, potentiels de la pathologie hématologique suspectés lors de la précédente question ? (16 points)

Les risques opposés d'une CIVD sont :

- **Syndrome hémorragique (8)** (favorisé par la thrombopénie, l'allongement du TCA et la baisse du TP)
- **Thromboses (8)** (microthrombie au niveau viscéral) qui mettent en jeu le pronostic vital.

6°) Quelle est la physiopathologie d'une CIVD de façon globale ? Quelles en sont les incidences biologiques et thérapeutiques ? (28 points)

La physiopathologie d'une CIVD est liée dans un premier temps à une **activation de la coagulation des facteurs de la coagulation et de l'hémostase (6)** (facteurs V X II et I) d'où la perturbation **du TP et du TCA (2).**
Cette activation de la coagulation entraîne **la formation fibrinoplaquetaires (6)** avec apparition de **microthrombies (2)** viscérales et **thrombopénie par consommation des plaquettes (2).**

Secondairement une **fibrinolyse réactionnelle (6)** survient expliquant **l'augmentation biologique des produits de dégradation de la fibrine (2)**, des **D-dimères (2)** voire de façon pathognomonique des complexes solubles ; si cette fibrinolyse réactionnelle est importante, il peut y avoir un risque de syndrome hémorragique.

Donc d'un point de vue thérapeutique suivant l'aspect clinique :

Si le **syndrome thrombotique est prédominant, il faut envisager des traitements en particulier par héparinothérapie (2)** après avoir une numération plaquettaire supérieure à 50000. +++
Si **le syndrome hémorragique est prédominant, on peut envisager des transfusions de PFC (2).**

Tout en sachant que traiter le syndrome thrombotique, risque d'aggraver ou de faire apparaître un syndrome hémorragique et inversement : traiter un syndrome hémorragique risque d'aggraver le syndrome thrombotique.

Le plus important **est le traitement de l'étiologie de la CIVD +++ (2)**

DOSSIER N°18

fille

Une enfant de 6 ans consulte pour épistaxis répétées.

L'interrogatoire nous informe que la fillette a tendance à faire des ecchymoses qui sont secondaires à des traumatismes le plus souvent minimes.

Sa mère a toujours présenté depuis son enfance le même type d'épisodes hémorragiques associés depuis sa puberté à des ménorragies.

Le père n'a jamais présenté de troubles hémorragiques. → indemne

L'examen clinique de l'enfant ne montre qu'une ecchymose ancienne de la cuisse.

Bilan d'hémostase montre :

- Temps de saignement par incision : (TS ↑↑)
  Chez la fillette : 14 minutes (augmenté)
  Chez la mère : 13 minutes (augmenté)
- Temps de thrombine : malade : 20 secondes/témoin 18 secondes (TCA ↑↑ Willebrand)
- INR normal (TQ)
- Plaquettes normales
- TCA du malade à 60 secondes pour un témoin à 30 secondes → ↑↑
- Fibrinogénémie : 2,8 g/L normal

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? Argumentez.

2°) Quel(s) examen(s) biologique(s) complémentaire(s) demandez-vous devant ce tableau ?

3°) Sur quel(s) critère(s) allez-vous préciser le type de cette pathologie ?

4°) Quelles complications peuvent survenir au cours de l'évolution de cette pathologie ?

5°) Sur quel mode de transmission s'effectue cette affection ?

6°) En cas d'intervention chirurgicale, quelle conduite thérapeutique adopterez-vous ?

7°) Quelle est la fonction de ce facteur et où est-il synthétisé ?

8°) Quelles sont les principales causes d'allongement du temps de saignement ?

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? Argumentez. (13 points)

- **Maladie de Willebrand (6)** :
  - Clinique :
    - Antécédents **personnels d'epitaxis et d'ecchymoses répétées (2)**
    - **Antécédents familiaux (2)** (au niveau de la mère)
  - Biologique
    - Coagulation : **TCA allongé (1)**, TP normal, Fibrinogènes normal,
    - Hémostase primaire, **plaquettes normales (1)**, **temps de saignement augmenté (1)**

2°) Quel(s) examen(s) biologique(s) complémentaire(s) demandez-vous devant ce tableau ? (10 points)

Dosage du facteur VIII (4)

- Dosage de **l'activité antigénique du facteur VIII : dosage vWFAg (2)**
- Dosage de **l'activité biologique du facteur Willebrand : vWF-Rco : activité co-facteur de la ristocétine (2)**
- **Etude qualitative par immunoélectrophorèse (2)**

3°) Sur quel(s) critère(s) allez-vous préciser le type de cette pathologie ? (16 points)

Il existe deux grands types de maladie de Willebrand :

- **Type I (déficit quantitatif) (2)**
  - Temps de **saignement allongé (2)** avec **plaquettes normales (2).**
  - Temps de Quick normaux
  - Taux de fibrinogène plasmatique normal
  - **Diminution parallèle du VIIIC** (2), **du vWFAg (2)** et **du vWF-Rco** (2) (activité cofacteur de la ristocétine)

- Type II
  - **Concentration plasmatique du VIIIC et du vWFAg normaux** (2)
  - **Baisse de l'activité du vWF-Rco (co-facteur de la ristocétine) (2)**

Rappel sur les différentes formes de la maladie de Willebrand :

	VWF-Ag	VWF-Rco	F VIIIc	Plaquettes
Type I	**Diminué**	**Diminué**	**Diminué**	**Normal**
Type II II_a	**Diminué**	**Très diminué**	**Diminué**	**Normal**
II_b	**+/- Diminué**	**Très diminué**	**Diminué**	**Diminué**
II_M	**Normal**	**Diminué**	**Diminué**	**Normal**
II_N	**Diminué ou normal**	**Normal**	**Diminué**	**Normal**
Type III	**Nul**	**Nul**	**Très diminué**	**Normal**

4°) Quelles complications peuvent survenir au cours de l'évolution de cette pathologie ? (6 points)

Dans les formes modérées :

- Le risque est une **hémorragie importante lors d'une intervention chirurgicale (3).**

Dans les formes sévères :

- **Hémorragie d'allure spontanée à prédominance cutanée (3)**, les hémorragies viscérales graves sont rares
- Hémorragie lors d'une extraction dentaire

5°) Sur quel mode de transmission s'effectue cette affection ? (12 points)

Héréditaire de type **autosomique (6) le plus souvent dominant (6)**, rarement récessif.

6°) En cas d'intervention chirurgicale, quelle conduite thérapeutique adopterez-vous ? (10 points)

- **Prévenir le chirurgien et l'anesthésiste de la maladie de Willebrand (4)**
- **Groupage, rhésus, RAI (3),**
- **En cas de chirurgie légère et dans les formes mineures, traitement MINIRIN® (3)** (pratiquer un test au DDAVP Minirin® 10 jours avant pour déterminer si le patient est répondeur) :
  - Minirin® : 0,3 µg/kg dans 50 ml de sérum physiologique en IV lent la veille de l'intervention, à renouveler toutes les 12 H si besoin.
- **En cas de chirurgie lourde et dans les formes graves : traitement substitutif par concentré plasmatique enrichi en facteur VIII (3)**, 12 à 18 H avant le geste chirurgical à la dose de 20 à 40 U/kg/j pendant toute la durée du risque hémorragique et jusqu'à la cicatrisation en post-opératoire (8 à 10 j en moyenne).

7°) Quelle est la fonction de ce facteur et où est-il synthétisé ? (20 points)

Il assure une double fonction :

- **hémostase primaire (6)** (il permet la fixation des plaquettes par le GP Ib-IX)
- **transporte le facteur VIII (6)** dans la circulation sanguine

Il est synthétisé par l'endothélium vasculaire (4) ou les **mégacaryocytes (4).**

8°) Quelles sont les principales causes d'allongement du temps de saignement ? (13 points)

- **Thrombocytopénies (3)** : ne pas faire de temps de saignement si la numération des plaquettes est inférieure à 80000/L : il sera très allongé et l'hémorragie sera importante
- Prise d'un médicament inhibant les fonctions plaquettaires, en particulier l'**aspirine (3)** qui a un effet anti-agrégant prolongé après prise unique (au moins 4 jours)
- **Toute baisse importante de l'hématocrite (2)** (<35 %), en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique non traitée par l'érythropoïétine
- **La maladie de Willebrand typique (3)**
- **Les thrombopathies acquises (2)** au cours des hémopathies ou les thrombopathies constitutionnelles de diagnostic exceptionnel.

DOSSIER N°19

Un homme de 50 ans est hospitalisé en urgence pour une fièvre à 40°C s'accompagnant de frissons.

A l'examen :

- **Tachycardie : 130/mn**
- **Tension artérielle : 90/50 mmHg**
- **Extrémités froides et marbrées**
- **Auscultation cardio-pulmonaire normale.**
- **Urines foncées.**

A l'interrogatoire, le patient signale être traité par Modiurétic® pour hypertension artérielle et avoir pris 15 jours auparavant de l'Indométacid® pour des douleurs articulaires.

Hémogramme :

Hématies : 4,8 millions/mm³, Hémoglobine : 13 g/dL, GB 400/mm³ (lymphocytes 87%, neutrophiles 5 %, basophiles 8 %), Plaquettes : 240000/mm³

Ionogramme et fonction rénale normaux.

1°) Quel diagnostic suspectez-vous ?

2°) Complétez le bilan à faire en urgence.

3°) Quel examen complémentaire confirme le diagnostic ? Justifiez.

4°) Quelles mesures thérapeutiques prenez-vous dans l'immédiat ?

5°) Quelle est l'évolution habituelle d'une telle affection ? Quelles seront les mesures à prendre par la suite ?

6°) Si le malade était venu aux urgences sur les conseils de son médecin traitant à la suite des résultats identiques de l'hémogramme, mais apyrétique et en bon état général, quelle aurait été votre prise en charge ?

1°) Quel diagnostic suspectez-vous ? (18 points)

FEBRILE !!!

Agranulocytose (5) aiguë **iatrogène** (5), compliquée d'un **sepsis sévère** (4), d'origine médicamenteuse probable devant la prise **d'Indocid®**.(4)

2°) Complétez le bilan à faire en urgence. (22 points)

- **Bilan infectieux**
  - **Hémocultures** (2) multiples à répéter pendant les frissons et les pics thermiques en milieu aérobie et anaérobie avant toute antibiothérapie
  - **ECBU (2)**
  - **Prélèvements bactériologiques multiples** (2) à la recherche d'une porte d'entrée (nez, gorge, oreilles)
  - **Radiographie du thorax (2)**
  - Fond d'œil à la recherche d'une rétinite septique
  - **Coproculture (2)**
  - **ECG (2)**
- **Bilan hématologique**
  - **Groupe, rhésus, RAI (2)**
  - Hémostase : **TP, TCA (2), fibrines** (2), complexes solubles (recherche de CIVD)
  - **Ionogramme sanguin (2)** avec urée, **créatinine (2),** ionogramme urinaire

3°) Quel examen complémentaire confirme le diagnostic ? Justifiez. (13 points)

Myélogramme en urgence (2) différée permettant :

- **D'affirmer l'absence d'envahissement médullaire** (2) par des cellules malignes,
- Vérifie le respect des lignées cellulaires érythroblastiques et mégacaryocytaire
- Permet le diagnostic positif **: absence totale des précurseurs granuleux (2) ou un aspect de pseudoblocage de maturation (2)** (myéloblastes et promyélocytes présents avec absence de forme plus matures).

4°) Quelles mesures thérapeutiques prenez-vous dans l'immédiat ? (14 points)

- **Urgence** (2)
- Hospitalisation en **unité de soins intensifs (2)**
- **Arrêt de tout médicament myélo-toxique** (4 PM2)
- **Isolement en chambre seule (2)** (chambre stérile avec mesures d'asepsie rigoureuse) ++
- **Réanimation du choc par remplissage vasculaire (2)**
- **Antibiothérapie double (2)** par voie parentérale à large spectre bactéricide après prélèvement à adapter secondairement aux éventuels germes avec association (active sur Pseudomonas aeruginosa et le Staph)
  - **Béta-lactamine (2)** : Pipérilline® (pipéracilline) : 4g x3/jour en IV/30mn
  - **Nétromycine® (2)** : 6 mg/kg/j en deux fois associée pour certains à la Vancocine® (Vancomycine) : 1g x 2/jour / 30mn

Surveillance clinique et biologique

(Tazocilline (= uréidopénicilline) + Amiklin (Aminoside) au bout de 72 heures si la fièvre ne diminue pas : Vancomycine (Glycopeptide))

SI RESISTANCE AU TRAITEMENT :

Possibilité de changer d'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme ou élargissement du spectre antibiotique

Ou utilisation d'antifungiques ou d'antiparasitaires au bout de 7 jours si la fièvre ne diminue pas (Amphotéricine B iv)

Discuter la transfusion de concentrés érythrocytaires ou l'injection de croissance granulocytaire : G-CSF (Neupogen®).

5°) Quelle est l'évolution habituelle d'une telle affection ? Quelles seront les mesures à prendre par la suite ? (17 points)

- Une fois le cap infectieux passé, **l'évolution est favorable** (3) avec récupération totale de la lignée granuleuse dans un délai de 1 à 2 semaines si arrêt du médicament responsable.
- **Contre-indication formelle de la reprise du médicament responsable (4).**
- **Pas de médication sans avis médical : pas d'automédication (4).**
- **Prévenir la pharmacovigilance (4).**
- **Donner au patient une liste exaustive des médicaments contenant le même principe actif (2).**
- Surveillance clinique et hématologique lors de la prise d'un nouveau médicament.

6°) Si le malade était venu aux urgences sur les conseils de son médecin traitant à la suite des résultats identiques de l'hémogramme mais apyrétique et en bon état général, quelle aurait été votre prise en charge ? (16 points)

Hospitalisation (2).

Arrêt du médicament responsable et de tout médicament myélo-toxique (4).

Prélèvements systématiques (2),

Isolement, hygiène stricte (3).

PAS d'antibiothérapie systématique (3)

Surveillance (2) clinique et biologique quotidienne.

Mêmes mesures pour la suite de l'agranulocytose.

DOSSIER N°20

Un homme âgé de 60 ans vous consulte pour une dyspnée d'effort depuis quelque temps.

A l'examen, vous découvrez un souffle cardiaque et une pâleur cutanée et conjonctivale. Une prise de sang est réalisée montrant un taux d'hémoglobine diminué.

1°) Quel est le premier réflexe qu'il faut regarder lors de la prise de sang ?

2°) Les plaquettes et les globules blancs sont normaux. Quel est l'autre réflexe très important en première intention à analyser sur l'hémogramme ?

3°) Si le TCMH et le VGM sont diminués, quelles sont les principales étiologies à évoquer ? Quels sont les dosages à pratiquer permettant d'apporter un diagnostic étiologique ?

4°) Si on constate une anémie normo ou macrocytaire, quel est l'examen biologique en première intention à examiner ?

5°) Citez les principales étiologies d'anémies de cause centrale.

6°) Face à une anémie normo-macrocytaire de cause périphérique, quels sont les examens biologiques permettant de retrouver la cause ?

1°) Quel est le premier réflexe qu'il faut regarder lors de la prise de sang ? (8 points)

Il faut **analyser les globules blancs et les plaquettes (4)** pour savoir s'il s'agit d'une **monocytopénie** (globules blancs et plaquettes normaux) ou une **bicytopénie** (atteinte de deux lignées sanguines voire) voire d'une **pancytopénie (4)** (atteinte des trois lignées). L'orientation étiologique sera différente suivant les résultats.

2°) Les plaquettes et les globules blancs sont normaux. Quel est l'autre réflexe très important en première intention à analyser sur l'hémogramme ? (18 points)

Il faut analyser **le VGM (6)** et le **TCMH (6)** permettant de distinguer 2 types d'anémies. **Les anémies microcytaires hypochromes, des anémies normo ou macrocytaires (6).**

3°) Si le TCMH et le VGM sont diminués, quelles sont les principales étiologies à évoquer ? Quels sont les dosages à pratiquer permettant d'apporter un diagnostic étiologique ? (24 points)

Devant une anémie microcytaire il faut évoquer essentiellement deux pathologies avec par ordre de fréquence surtout **les anémies par carence martiale (8)** et **les anémies inflammatoires (8)** de façon plus rare.
Il faudra éliminer si les deux hypothèses précédentes ne sont pas retrouvées, une anémie sidéroblastique voire certaines formes de thalassémie.

En première intention devant une anémie microcytaire il faut **doser la sidérémie (4)** voire réaliser **un bilan inflammatoire (4)**. S'il y a perturbation de la sidérémie, il faudra mesurer aussi le transporteur du fer avec la mesure de la capacité de transport.

D'après les RMO la férritinémie, reflet de la réserve essentiellement au niveau hépatique du fer, n'est pas demandée en première intention

4°) Si on constate une anémie normo ou macrocytaire, quel est l'examen biologique en première intention à examiner ? (16 points)

Il faut examiner **le taux de réticulocytes (8)** (précurseur des globules rouges) avec 2 types de résultats pathologiques :
Si le taux de **réticulocytes est diminué, on évoque une anémie de type centrale (4).**
Si le taux de **réticulocytes est augmenté, on évoque une anémie de cause périphérique (4).**

En pratique clinique, il se peut que très souvent le taux de réticulocytes dans les formes débutantes soit dans les limites de la normale soit supérieur ou inférieur et donc dans ce cadre la on ne peut conclure sur la cause centrale par rapport à l'atteinte périphérique.
Si la cause de l'anémie n'est pas évidente, il faut avoir recours à la pratique d'un myélogramme voire d'une biopsie ostéomédullaire.

5°) Citez les principales étiologies d'anémies de cause centrale. (14 points)

On sépare 2 groupes d'anémies ; anémie avec moelle dite riche et anémie avec moelle dite pauvre avec :

Anémie à moelle dite riche :

- **Anémie mégalomaniaque (2)** en particulier par carence folate ou B12 (maladie de Biermer par exemple)
- **Les myélodysplasies (2)**
- **Le syndrome d'activation des macrophages (2)**
- **Envahissement médullaire (2).**

Anémie à moelle dite pauvre avec :

- **Aplasie médullaire (2)**
- **Erythroblastopénie (2)**
- **Myélofibrose (2)**

6°) Face à une anémie normo-macrocytaire de cause périphérique, quels sont les examens biologiques permettant de retrouver la cause ? (20 points)

Il peut s'agir :

- d'anémie régénérative secondaire à une atteinte médullaire.
- d'anémie secondaire à un syndrome hémorragique
- d'anémie hémolytique avec les anémies hémolytiques de cause corpusculaire :
  - déficit enzymatique, érythrocytaire,
  - déficit au niveau de la membrane
  - déficit au niveau de l'hémoglobine
- d'anémie hémolytique avec les anémies hémolytiques de cause extracorpusculaire :
  - anémie hémolytique de cause mécanique, toxique, infectieuse, voire auto-immune avec auto-anticorps chauds ou froids.

Donc les dosages importants face à ce type d'anémie sont la **bilirubine (4)** et **l'haptoglobine (4)** avec augmentation de la bilirubine et baisse de l'haptoglobine en cas d'hémolyse. Dans ce cas, ne pas hésiter à demander **un test de Coombs (4)** à la recherche d'une anémie hémolytique de cause immunologique et demander également **au niveau du frottis sanguin (4)** la recherche de **schizophytes (4)** faisant suspecter une anémie hémolytique de cause mécanique (en particulier liée à des micro angiopathies thrombotiques).

DOSSIER N°21

M. N, 22 ans, ayant pour antécédent un reflux urinaire diagnostiqué dans l'enfance et une appendicite opérée à 13 ans, consulte pour des douleurs abdominales et lombaires. Il vous explique qu'elles sont survenues de manière brutale et qu'elles sont accompagnées de nausées.

De plus, ses urines sont "foncées" selon lui, et il se trouve un peu jaune. Sa température avant de vous voir était à 38,5°C. Le reste de l'anamnèse ne retrouve rien de particulier en-dehors d'une migraine la veille pour laquelle il a pris du Doliprane® et de l'Avafortan®.

1°) Quels sont les diagnostics que vous évoquez d'emblée ?

2°) Votre examen clinique confirme l'ictère. Vous retrouvez une rate augmentée de volume, un abdomen douloureux dans son ensemble ainsi que les fosses lombaires. Le toucher rectal est normal. Modifiez-vous vos orientations diagnostiques ? (Justifiez) Quel test clinique simple aurait pu vous avancer ? (Expliquez)

3°) Devant l'âge jeune, vous suggérez une origine congénitale. Quels sont les éléments cliniques à rechercher pour étayer cette hypothèse ?

4°) Cette hypothèse est finalement retenue. Quelles sont alors les étiologies les plus fréquentes et quelle est la plus probable ici ?

5°) Quels sont les examens complémentaires à réaliser pour confirmer le diagnostic ? (Hiérarchisez)

6°) L'examen paraclinique que vous avez demandé en urgence pour confirmer de manière certaine le diagnostique est normal. Qu'en concluez-vous et que préconisez-vous ?

7°) Quelle est la conduite à tenir pour les prochaines semaines ?

1°) Quels sont les diagnostics que vous évoquez d'emblée ? (12 points)

- **Pyélonéphrite aiguë (6)** bactérienne car : douleur lombaire + fièvre + urines foncées (purulentes possibles) + antécédent de reflux vésico-urétéral probable.

- **Hémolyse aiguë intra-vasculaire (6)** car douleur lombaire, fièvre, urines foncées (hémoglobinurie possible), ictère.

2°) Votre examen clinique confirme l'ictère. Vous retrouvez une rate augmentée de volume, un abdomen douloureux dans son ensemble ainsi que les fosses lombaires. Le toucher rectal est normal. Modifiez-vous vos orientations diagnostiques ? (Justifiez) Quel test clinique simple aurait pu vous avancer ? (Expliquez) (13 points)

OUI (2)

L'examen clinique plaide pour **une hémolyse (3)**

Test clinique : **bandelette urinaire (4)** :
- **nitrites et/ou leucocytes positifs = pyélonéphrite aiguë probable (2)**
- **hématurie = hémolyse probable (2)**

L'hémoglobinurie et la myoglobinurie sont 2 causes classiques de fausse hématurie à la BU.

3°) Devant l'âge jeune, vous suggérez une origine congénitale. Quels sont les éléments cliniques à rechercher pour étayer cette hypothèse ? (12 points)

- Interrogatoire : **antécédents familiaux d'anémie hémolytique (2), d'ictère (2), de lithiase vésiculaire (2), de splénomégalie (2).**
- Examen clinique : **dysmorphie faciale (2), retard de croissance staturo-pondéral (2).**

4°) Cette hypothèse est finalement retenue. Quelles sont alors les étiologies les plus fréquentes et quelle est la plus probable ici ? (18 points)

Etiologies les plus fréquentes d'une anémie hémolytique congénitale :
- **Sphérocytose héréditaire (4)**
- **Thalassémies (4)**
- **Drépanocytose (4)**
- **Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (4)**

L'étiologie la plus probable ici est **le déficit en G6PD car notion d'un facteur déclenchant = la prise de noramidopyrine (2).**

5°) Quels sont les examens complémentaires à réaliser pour confirmer le diagnostic ? (Hiérarchisez) (12 points)

- Confirmer l'hémolyse : **hémoglobinurie (2)** (↘), **hémoglobinurie (2)** (↗), **LDH (2)** (↗), **haptoglobine (2)** (↘).
- **Recherche de corps de Heinz (2)** sur un frottis sanguin (bonne valeur d'orientation)
- **Dosage de l'activité enzymatique en G6PD (2)** (à effectuer à distance de la crise)

6°) L'examen paraclinique que vous avez demandé en urgence pour confirmer de manière certaine le diagnostique est normal. Qu'en concluez-vous et que préconisez-vous ? (15 points)

La normalité du taux enzymatique de G6PD, quantifié immédiatement après la crise, n'élimine en rien le diagnostic (3) (au contraire). En effet, ce taux d'enzyme est beaucoup plus élevé dans les réticulocytes que dans les globules rouges matures, **donc il peut être normal en cas de forte réticulocytose, après une crise hémolytique (3)**.

On préconise :

- dans le doute **une numération des réticulocytes (3)** (ou un comptage pour être plus précis)
- **mais surtout mesure de l'activité G6PD à distance de la crise (2 à 3 mois) (6)**

7°) Quelle est la conduite à tenir pour les prochaines semaines ? (8 points)

- Prévention des crises : **remise d'une liste de médicaments proscrits et même de produits végétaux à éviter (6).**
- **Confirmer le diagnostic (par un dosage activité G6PD à distance) (6)**
- **Dépister dans la famille les déficits méconnus (6)**

La crise aiguë doit être traitée de manière symptomatique (transfusions, bonne diurèse). Elle cède spontanément en 1 à 2 semaines (même si le patient continue à prendre le médicament déclenchant).

DOSSIER N°22

Mme L., 30 ans, consulte son médecin traitant pour asthénie. Il lui demande de faire une NFS en ville qui retrouve une hémoglobine à 8,8 g/dL avec un VGM à 69 μ^3. Il reconduit alors son interrogatoire révélant ainsi la notion de pertes plus importantes que d'habitude au cours des règles.

La patiente est alors orientée vers son gynécologue qui lui diagnostique 2 myomes, responsables du saignement selon lui, et pour lesquels il préconise une abstention thérapeutique pour le moment.

1°) Quels sont les myomes généralement responsables d'hémorragies génitales ?

2°) Quelle est la cause la plus probable de l'anémie de Mme L. et quel en est le traitement ?

3°) La patiente vous rappelle quelques jours plus tard, très inquiète. Elle vous apprend que ses selles sont noires, elle a incriminé d'elle-même le traitement, qu'elle a arrêté aussitôt. Que lui dites-vous ?

4°) Quelle est votre surveillance ?

5°) Tous les paramètres sont normalisés en dehors d'une anémie à 11 g/dL persistante. Quelles sont vos hypothèses et quels examens complémentaires demandez-vous ?

6°) On diagnostique finalement une β-thalassémie hétérozygote ; quel en est le signe caractéristique ?

7°) Quel est votre traitement ?

8°) Devant le risque de transmission de la maladie, elle vous demande des conseils. Que lui dites-vous ?

1°) Quels sont les myomes généralement responsables d'hémorragies génitales ? (8 points)

Classiquement il s'agit des **sous-muqueux (6)**

Plus rarement les myomes **intra-muraux (2)** (= interstitiels) peuvent être en cause.

Les myomes sous-séreux ne saignent pas.

2°) Quelle est la cause la plus probable de l'anémie de Mme L. et quel en est le traitement ? (16 points)

Carence martiale (6)

Traitement substitutif :

- Per os
- **200 mg de fer métal par jour jusqu'à normalisation de l'hémogramme (6)** (c'est à dire 4 mois)
- **A associer de manière facultative à de la vitamine C (2)** (lutte contre l'asthénie et augmentation de l'absorption du fer)

Surveillance clinique et biologique (2)

3°) La patiente vous rappelle quelques jours plus tard, très inquiète. Elle vous apprend que ses selles sont noires, elle a incriminé d'elle-même le traitement, qu'elle a arrêté aussitôt. Que lui dites-vous ? (10 points)

Recommencer à prendre le traitement (6)

La coloration des selles **en noir est un effet secondaire quasi-constant (4)** du traitement martial et se traite par le mépris.

On peut par ailleurs conseiller de fractionner les prises pour améliorer la tolérance digestive.

4°) Quelle est votre surveillance ? (6 points)

- **Signes cliniques liés à l'anémie ou à la carence en fer (2)** (en 1er lieu = l'asthénie)
- **NFS-Ferritinémie (2)** à la fin du traitement
- **Surveillance gynécologique (2)**

La crise réticulocytaire est parfaitement inutile à contrôler.

5°) Tous les paramètres sont normalisés en dehors d'une anémie à 11 g/dL persistante. Quelles sont vos hypothèses et quels examens complémentaires demandez-vous ? (22 points)

Hémoglobine basse avec paramètres martiaux normaux = évoquer un autre diagnostic :

- **Inflammation (5)** = Anémie inflammatoire
- **thalassémie mineure (5)**
- Cause digestive occulte

Examens complémentaires : NFS à la recherche d'une hyperleucocytose

- VS **CRP, fibrinogène (6)**
- **électrophorèse de l'hémoglobine (6)** +++ mineure...

6°) On diagnostique finalement une β-thalassémie hétérozygote ; quel en est le signe caractéristique ? (11 points)

Elévation discrète de l'Hb A2 (>3,5%) (11)

L'Hb F est parfois un peu élevée aussi. La notion classique selon laquelle la carence martiale masquerait cette élévation semble inexacte.

7°) Quel est votre traitement ? (11 points)

Abstention thérapeutique (11)

8°) Devant le risque de transmission de la maladie, elle vous demande des conseils. Que lui dites-vous ? (16 points)

Dépistage d'un partenaire hétérozygote pour le conseil génétique (10)

Si cas avéré d'hétérozygotie du partenaire = **diagnostic prénatal (2)** :

- S8 à 10 **biopsie de trophoblaste à S7 (biologie moléculaire) (2)** (= juste avant la fin du M2)
- S18 à 20 **ponction de sang fœtal à S20 (2)** pour biosynthèse des chaînes *in vitro* (à M5 donc)

DOSSIER N°23

Mme LU..., âgée de 33 ans, est hospitalisée pour bilan d'anémie.

Elle présente une fatigue depuis 6 mois, des idées dépressives, des arthralgies des deux poignets, des myalgies ainsi qu'une dyspnée d'effort.

Antécédents :

- Une fausse couche spontanée il y a 1 an
- Pas de prise médicamenteuse

La clinique montre les signes suivants :

- Ulcération buccale douloureuse
- Adénopathies cervicales
- Splénomégalie
- Pâleur cutanée avec discret sub-ictère
- Perte de poids de 3 kg

Les examens complémentaires montrent :

- NFS : GR = 3,2 tera/L, Hb = 8 g/dL, VGM = 102, TCMH = 30, GB = 2500 (polynucléaires 65 % - lymphocytes 30 % – monocytes 5 %)
- Frottis : Présence de promyélocytes
- Ionogramme et créatinine normaux
- Bilirubine totale = 48 μmol/L , conjuguée à 6 μmol/L
- VS 45/90 mm
- LDH = 450 U/l
- Vitamine B12 et folates sériques normaux
- Test de Coombs positif
- Test d'élution montre une spécificité IgG anti Rhésus

1°) Quel type d'anémie présente cette patiente ?

2°) Quelles sont les étiologies de ce type d'anémie ?

3°) Quels sont les principes thérapeutiques ?

4°) Après 6 mois de traitement bien conduit, l'anémie persiste. Quelles mesures thérapeutiques peuvent être envisagées ?

5°) Quel est le diagnostic étiologique le plus probable chez cette patiente ?

6°) Quels examens complémentaires peuvent confirmer le diagnostic ?

7°) Citez les causes possibles d'anémie dans ce cadre de pathologie.

1°) Quel type d'anémie présente cette patiente ? (17 points)

Anémie **hémolytique (6) auto-immune (6)** à **auto-anticorps chauds de type IgG (5)** car :

- Anémie : dyspnée d'effort, pâleur cutanée, Hb diminuée
- Hémolyse : sub-ictère, splénomégalie, anomalie normochrome macrocytaire, augmentation de la bilirubine libre et du LDH
- Auto-immun : test de Coombs positif à IgG (spécifique anti-rhésus)

2°) Quelles sont les étiologies de ce type d'anémie ? (20 points)

Devant cette anémie hémolytique à anticorps chauds à IgG, il faut évoquer :

- Causes secondaires :
  - **Post-infectieux (2)** : viral, mycoplasmes, **HIV(2)**
  - Hématologiques :
    Surtout **leucémie lymphoïde chronique (2)**
    Maladie de Waldenström (2)
    Lymphadénopathie angio-immunoblastique (2)
    Lymphome non hodgkinien (2), myélome (rare)
  - **Connectivites (2):** lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc...
  - Certaines tumeurs : en particulier tératome ovarien
  - Médicamenteux : en particulier **Methyldopa (2)** (Aldomet®)
- Anémie hémolytique **idiopathique (4)** (50% des cas)

3°) Quels sont les principes thérapeutiques ? (10 points)

Hospitalisation (1) pour mise en route du traitement
Corticothérapie (4) : dose d'attaque élevée

- Prednisone (Cortancyl® : 1,5 à 2 mg/kg/j per os), pleine dose jusqu'à normalisation de l'hémoglobine et diminution progressive avec durée totale de 3 à 6 mois
- Mesures associées du fait de la corticothérapie au long cours : **régime désodé (1), riche en potassium (1), éviter les sucres d'absorption rapide (1)**, protection gastrique, supplémentation au début en acide folique

Surveillance (2) de l'efficacité (régression de l'anémie, remontée de l'hémoglobine)
Surveillance de la tolérance (effets secondaires des corticoïdes)

4°) Après 6 mois de traitement bien conduit, l'anémie persiste. Quelles mesures thérapeutiques peuvent être envisagées ? (8 points)

- Si échec de la corticothérapie, on peut proposer une **splénectomie (4)**
- Cette splénectomie sera d'autant plus efficace, si l'on objective par étude isotopique une prédominance de séquestration des globules rouges au niveau splénique
- **Vaccination pré-opératoire anti-pneumococcique (2)** plus ou moins anti-hæmophilus
- **Prophylaxie par la suite par Oracilline pendant au moins 2 ans (2)**
- Surveillance

5) Quel est le diagnostic étiologique le plus probable chez cette patiente ? (15 points)

Lupus érythémateux aigu disséminé (15) devant :

- Clinique : femme jeune, polyartralgies, ulcérations buccales, myalgies, perte de poids, syndrome dépressif, avortement spontané (anticorps anti-phospholipides)
- Biologique : syndrome inflammatoire avec VS augmentée, leuconeutropénie, anémie hémolytique auto-immune

6°) Quels examens complémentaires peuvent confirmer le diagnostic ? (13 points)

- **Dosage des anticorps anti-nucléaires (3)**
- **Anticorps anti DNA natif (3)** (plus spécifiques pour l'atteinte type lupus)
- Si négatif, **anticorps anti SSA, SSB (3)**
- Recherche d'anticorps anti-prothrombinase
- Recherche de **cryoglobuline (2),** dosage du **complément sérique (2)** (CH 50, C3-C4, C1q)

7°) Citez les causes possibles d'anémie dans ce cadre de pathologie. (17 points)

- Anémie **hémolytique auto-immune (3)**
- Anémie **inflammatoire (3)**
- Anémie par **hypersplénisme (3)**
- Anémie par **saignement chronique (3)**
- Anémie par **insuffisance rénale (3)** (complication éventuelle du Lupus)
- Fausse anémie par **hémodilution liée à une hyper protéinémie (2)**

DOSSIER N°24

Un patient âgé de 67 ans consulte son médecin traitant pour dyspnée et asthénie croissantes.

On relève dans les antécédents de ce patient :
- **Opération des varices**
- **Hémorroïdes**
- **Diabète non insulino-dépendant.**

A l'interrogatoire :
- **Fatigue importante**
- **Perte de poids**
- **Rectorragies**

A l'examen clinique
- **Pâleur**
- **Tachycardie**
- **NFS : Hémoglobine : 6 g/dL, Hématocrite 27 %, GR 3,3 millions/mm^3, réticulocytes à 2 %, GB 8000/mm^3, plaquettes : 500000/mm^3**
- **VS : 80 à la première heure**
- **Fer sérique : 4 μmol/L**
- **Capacité totale de la transférine 95 μmol/L**

1°) Décrivez le type d'anémie que présente le patient.

2°) Quelle est l'étiologie de l'anémie ? Justifiez.

3°) Quels sont les principes thérapeutiques ?

4°) Quels sont les paramètres biologiques d'efficacité du traitement, les critères de guérison et de reconstitution des réserves ?

5°) Si vous n'aviez eu que les taux d'hématocrite et d'hémoglobine ainsi que le nombre de globules rouges, comment auriez-vous calculé le volume globulaire moyen et la concentration corpusculaire moyenne ?

6°) Quelles sont les causes des fausses anémies par hémodilution qui auraient pu perturber l'interprétation de l'hémogramme ?

1°) Décrivez le type d'anémie que présente le patient. (9 points)

Anémie **hypochrome (3) microcytaire (3) arégénérative (3)** devant :

- Clinique : asthénie, pâleur, tachycardie
- Paraclinique : hémoglobine diminuée, volume globulaire moyen (rapport hématocrite/GR) diminué, concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine (l'hémoglobine/hématocrite) diminuée, réticulocytes diminués

2°) Quelle est l'étiologie de l'anémie ? Justifiez (23 points).

Anémie par **carence martiale (11)** devant :

- Le contexte :
  - Perte de poids, épisodes de **rectorragies (2)** faisant suspecter une étiologie par perte digestive provoquant un saignement chronique.
- La biologie :
  - Anémie **microcytaire (2)**
  - **Fer sérique diminué (2)**
  - **Capacité totale de la fixation augmentée** (2)
  - **Coefficient de saturation diminué (2)**
  - **Thrombocytose (2)** associée à la carence martiale et à l'inflammation. Réticulocytes diminués liés à la carence martiale entraînant une diminution de la synthèse de l'hémoglobine.
  - On ne peut exclure une participation inflammatoire du fait de la VS augmentée.

3°) Quels sont les principes thérapeutiques ? (15 points)

- Hospitalisation
- **Transfusion de concentré érythrocytaire (3)** devant la mauvaise tolérance clinique et la profondeur de l'anémie
- **Surveillance pendant la transfusion (2)** : pouls, tension artérielle, température, auscultation cardio-pulmonaire, recherche de réaction allergique
- **Traitement martial par la suite (3)** : Fumafer® **200 à 250 mg/jour en 2-3 prises aux repas, à pleine dose pendant 2 mois** (1) puis à **demi-dose pendant les 3 mois suivants (1)** pour reconstituer les réserves
- **Prévenir le patient de la coloration noire des selles (1)**, possibilité de nausées, constipation, diarrhées
- Bilan diagnostique de l'origine de l'hémorragie digestive : **Coloscopie (2)**, échographie, **fibroscopie haute et traitement d'une éventuelle cause** (2)
- Surveillance

4°) Quels sont les paramètres biologiques d'efficacité du traitement, critères de guérison et de reconstitution des réserves ? (12 points)

- Critères d'efficacité :
  - Augmentation des **réticulocytes à rechercher entre le 8e et 12e jour après le traitement (4)**
  - Critère de guérison : **capacité totale de la fixation de la transferrine normalisée (4)**
  - Critère de reconstitution des réserves martiales : **fédéralisation (4)**

5°) Si vous n'aviez eu que les taux d'hématocrite et d'hémoglobine ainsi que le nombre de globules rouges, comment auriez-vous calculé le volume globulaire moyen et la concentration corpusculaire moyenne ? (20 points)

$$\textbf{VGM} = \frac{\textbf{Hématocrite}}{\textbf{Nombre de globules rouges}} \times 10 \ (10)$$

$$\textbf{CCMH} = \frac{\textbf{Hémoglobine}}{\textbf{Hématocrite}} \times 100 \ (10)$$

6°) Quelles sont les causes des fausses anémies par hémodilution qui auraient pu perturber l'interprétation de l'hémogramme ? (21 points)

- **Hyperprotidémie (3)** (maladie de Khaler, maladie de Walderström)
- **Syndrome œdémateux (3)**
- **Cirrhose (3)**
- **Insuffisance cardiaque (3)**
- **Splénomégalie (3)** volumineuse
- **Grossesse (3)** (surtout lors du dernier trimestre, liée à l'augmentation du volume plasmatique)
- Etat **d'hyperhydratation extra-cellulaire (3)**

DOSSIER N°25

Une femme de 62 ans est hospitalisée pour une anémie. Une dyspnée d'effort d'aggravation progressive a commencé depuis quelques mois ainsi qu'une asthénie. De plus, la patiente présente une gêne à la marche avec sensation de marcher sur du coton, malgré le traitement par acide folique, institué peu de temps auparavant.

L'alimentation est équilibrée, mais on note des brûlures au contact des mets épicés et un dégoût pour la viande. Pas de notion d'intoxication alcoolo-tabagique.

La patiente prend des médicaments dont elle a oublié le nom.

A l'examen, on retrouve une patiente avec un teint pâle et subictérique. La langue est lisse, dépapillée, vernissée. Il existe un souffle systolique mésocardiaque.

L'examen neurologique objective un déficit de la sensibilité au diapason des membres inférieurs. Le reste de l'examen est normal.

D'un point de vue biologique :

Hémogramme : Hb = 9 g/dL, Ht = 30% , GR = 2,5 tera/l, VGM = 125 μ^3, réticulocytes = 35 giga/L, Pl = 115 giga/L, GB = 3,2 giga/L

PNN = 40%, PNEO = 4%, lymphocytes = 47%, monocytes = 9%, présence de polynucléaires à noyau hypersegmenté.

Sidérémie diminuée.

Augmentation des LDH.

1°) Quels sont les signes communs aux anémies mégaloblastiques carentielles ?

2°) Quels sont les éléments dans le dossier en faveur d'une carence en vitamine B12 ?

3°) Quels seraient les signes retrouvés si un myélogramme était réalisé ?

4°) Quels sont les examens à demander pour confirmer le diagnostic de maladie de Biermer ?

5°) Quels sont les principes du traitement ?

6°) Quelle sera votre surveillance ?

7°) Quels sont les 2 risques évolutifs ?

1°) Quels sont les signes communs aux anémies mégaloblastiques carentielles ? (12 points)

- **Clinique**
  - Anémie d'installation progressive **(dyspnée (1), pâleur (1), asthénie (1))**
  - **Glossite (1)** et canitie précoces (liées à l'atteinte des tissus à renouvellement rapide)
  - **Hémolyse (1)** intra-médullaire avec sub-ictère
- **Biologie**
  - **Anémie macrocytaire (1) arégénérative (1)**
  - **Leuco-neutropénie (1)** avec polynucléaires à noyau hypersegmenté
  - Thrombopénie (liée à l'insuffisance médullaire associée)
  - Signe reflétant l'hémolyse intra-médullaire : augmentation de la sidérémie, de la **bilirubine (1) et du LDH (1)**

2°) Quels sont les éléments dans le dossier en faveur d'une carence en vitamine B12 ? (12 points)

- Syndrome neuroanémique avec troubles de la sensibilité profonde (pouvant entrer dans le cadre d'une **sclérose combinée de la moelle** (2)) associant un **syndrome pyramidal (2)** et un **syndrome cordonal postérieur** (2)
- Absence de réponse au traitement par folates.
- **Alimentation normale non carentielle** (2) ; pas de contexte d'intoxication alccolique.
- Terrain : **femme âgée** (2) (maladie de Biermer survient seulement à l'âge mûr avec prédominance féminine)

3°) Quels seraient les signes retrouvés si un myélogramme était réalisé ? (12 points)

- **Frottis très riche** (2) avec aspect « bleu » (nombreux précurseurs jeunes riches en ADN)
- Nombreux **érythroblastes de grande taille** (2) (mégaloblastose) présentant un asynchronisme nucléocytoplasmique.
- **La macrocytose** (2) est secondaire à une érythropoïèse inefficace contrastant avec des réticulocytes périphériques pauvres.
- Diminution du nombre des mitoses avec présence **des corps de Joly (2)**, des ovalocytes
- **Coloration de Perls (2)** positive due à l'augmentation de sidéroblastes (mais pas de sidéroblastes en couronne)
- Gigantisme des autres précurseurs **(polynucléaires de grande taille, grosses plaquettes)** (2)

4°) Quels sont les examens à demander pour confirmer le diagnostic de maladie de Biermer ? (26 points)

- **Dosage de la vitamine B12 et des folates sériques et intra-érythrocytaires (4)**
  - Vitamine B12 diminuée
  - Folates érythrocytaires diminués
  - Folates sériques normaux ou élevés.
- **Dosage de la bilirubine (2) :** bilirubine libre et totale augmentées par l'hémolyse intra-médullaire)
- **Test de Schilling (rarement pratiqué) :**
  - Réalisé après dosage de la vitamine B12 car nécessité de saturer l'organisme par 1000 gamma de vitamine B12
  - Technique : ingestion de vitamine B12 marquée, Cobalt 58 et mesure de la radioactivité urinaire dans les 48 h
  - Elle est de plus de 10 % si le sujet est normal, elle est effondrée dans la maladie de Biermer.
  - Un deuxième test de Schilling avec adjonction de facteurs intrinsèques normalise le pourcentage et confirme le déficit en facteurs intrinsèques.

- **Tubage gastrique (4)**
  - Dosage avant et après stimulation par la pentagastrine
  - Achylie gastrique avant et après stimulation par la pentagastrine (effondrement du débit du HCL libre)
  - Achlorhydrie, carence en facteur intrinsèque dans le suc gastrique
  - Possibilité de présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque

- **Fibroscopie gastrique avec biopsie (4)**
  - Recherche d'une gastrite atrophique prédominant dans le fundus avec infiltration à lymphoplasmocytaires de la lamina propria.
  - Disparition des cellules pariétales.
  - Dépister d'éventuelles lésions cancéreuses

- **Recherche d'autres anticorps**
  - **Anticorps anti-facteur intrinsèque (4)** (soit dans le sérum soit dans le suc gastrique) très spécifiques de la maladie. Le type 1 inhibe la fixation du facteur intrinsèque à la B12 et le type 2 empêche la fixation du facteur intrinsèque et du complexe facteur intrinsèque vitamine B12 au récepteur iléal
  - **Anticorps anti-cellules pariétales de l'estomac dirigées contre l'ATPase H^+/K^+ (4)** (90% des malades présentent ces anticorps).
  - **Autres anticorps à la recherche d'une maladie auto-immune associée (4)** (anticorps anti-thyroïdiens (présents chez 10% des patients), anti-surrénales, anti-tissus, anti-muscles lisses, anti-nucléaires, etc.).

5°) Quels sont les principes du traitement ? (16 points)

Vitaminothérapie B12 (4)
Traitement à vie (2)
Traitement d'attaque :

- **1 ampoule de 1000 µg de vit B12 (3)** (NOVOB12®) en intramusculaire : 1 inj/jour pendant 10 jours si possible en milieu hospitalier permettant de reconstituer les réserves
- **Traitement martial (2)** : au début pour prévenir une carence en fer démasquée par la relance médullaire
- Transfusion sanguine rarement réalisée sauf si signes cliniques importants

Traitement d'entretien à vie

- **1 injection de NOVOB12® : 1000 µg tous les 1 à 2 mois (3)** (éduquer le patient ou son entourage)

Surveillance (2) clinique et biologique

6°) Quelle sera votre surveillance ? (10 points)

Surveillance clinique et biologique :

Clinique :

→ **Régression du syndrome anémique (2)**
→ **Régression plus ou moins complète du syndrome neurologique (2)**

Biologique :

→ En 72 H, régression de la mégaloblastose
→ En 8 jours **crise réticulocytose (2)**
→ En 10 jours, régression de la leucopénie
→ En 3 sem-1 mois, **régression de l'anémie (2)**
→ **Dernier signe à disparaître : hypersegmentation des polynucléaires (2)**

7°) Quels sont les 2 risques évolutifs ? (12 points)

- **Rechute par rupture du traitement (6)** (éducation de la patiente du risque de l'interruption du traitement)
  - Prévenir la patiente de la coloration orangée des urines et des lentilles cornéennes (prohibée)
  - Risque de choc anaphylactique rare

- **Risque de cancer gastrique (6)** (risque relatif de cancer gastrique multiplié par 20 dans le cadre de la maladie de Biermer)
  - Surveillance fibroscopique régulière avec éventuelle biopsie gastrique et fundique à la recherche d'adénocarcinome ou de microtumeur carcinoïde.

DOSSIER N°26

Un jeune Africain noir est amené par sa mère aux urgences pédiatriques.

Celle-ci déclare que son enfant âgé de 1 an souffre des mains et des pieds depuis 48 heures.

On observe la présence d'œdèmes au niveau des mains et des pieds.

L'enfant est né au Burkina Faso et n'a jamais été suivi médicalement. Il est en France depuis 2 mois.

A l'examen clinique :

- Fièvre à 39,5 °C
- Tachycardie
- Sub-ictère, hépato-splénomégalie
- Retard staturo-pondéral
- Déformation du visage et du crâne.
- Pâleur cutanéo-muqueuse associée à une dyspnée
- Souffle systolique à l'auscultation cardiaque
- Fond d'œil : absence d'hémorragie vitréenne ou rétinienne.

1°) Quel syndrome évoquez-vous ? Argumentez.

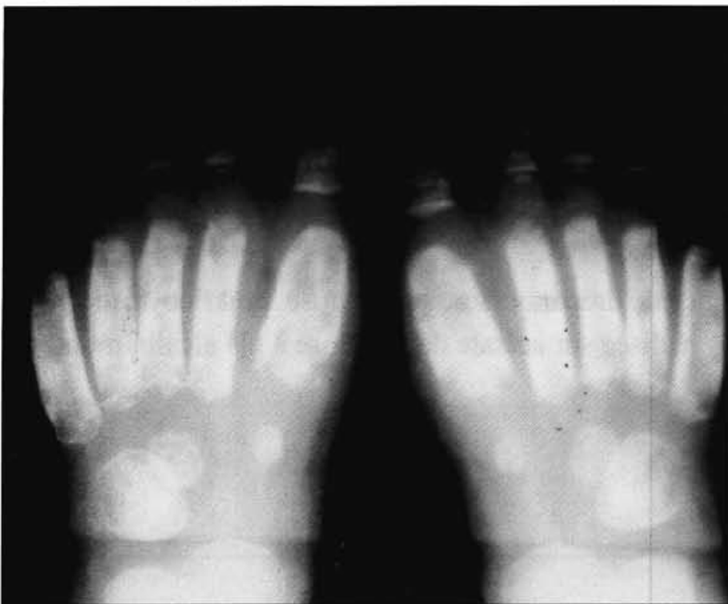
2°) Quelle maladie précise soupçonnez-vous ?

3°) Quels sont les 2 diagnostics différentiels majeurs dans ce cas ?

4°) Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous pour affirmer le diagnostic ?

5°) Quels sont les examens utiles au bilan de cette maladie ?

6°) Des radiographies ont été réalisées. Interprétez-les.





7°) Quels sont les risques auxquels est soumis l'enfant en l'absence de suivi médical ?

8°) Au cours du suivi, une électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence 30% d'HbA. Qu'en pensez-vous ?

1°) Quel syndrome évoquez-vous ? Argumentez. (11 points)

Anémie (2) constitutionnelle corpusculaire chronique par **hémoglobinopathie (2)**, compliquée de **poussées d'hémolyse (2)** devant :

- Anémie : **pâleur (1)** cutanéo-muqueuse, **dyspnée (1)**, tachycardie
- Hémolyse : **sub-ictère (1)**, **hépato-splénomégalie (1)**
- Hémoglobinopathie : l'âge, **l'origine ethnique (1)**

2°) Quelle maladie précise soupçonnez-vous ? (10 points)

Crise aiguë homozygote (10) devant :

- Un syndrome d'anémie hémolytique et chronique
- L'origine ethnique
- L'âge : début précoce dans la petite enfance dans les formes homozygotes
- Retard staturo-pondéral
- Déformations du visage et du crâne

3°) Quels sont les 2 diagnostics différentiels majeurs dans ce cas ? (8 points)

Leucémie aiguë lymphoblastique (4)

Accès pernicieux palustre (4) (pas d'immunité de prémunition chez un enfant de 1 an)

4°) Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous pour affirmer le diagnostic ? (12 points)

NFS, plaquettes, réticulocytes (6) :

- Anémie normochrome ou macrocytaire régénérative (réticulocytes élevés)
- Absence d'anomalie des autres lignées
- Profil sanguin montrant la présence de drépanocytes, anisocytose, poïkilocytose

Electrophorèse de l'hémoglobine (6) réalisée sur acétate de cellulose à pH alcalin montre :

- Hémoglobine A2 normale
- Hémoglobine S majoritaire
- Hémoglobine F parfois un taux élevé
- Hémoglobine A absente

La drépanocytose correspond à une mutation génétique au niveau de la chaîne bêta de la globuline (acide glutamique de l'hémoglobine A est transformé en Valine appelée hémoglobine S).

5°) Quels sont les examens utiles au bilan de cette maladie ? (10 points)

- **Groupage ABO, rhésus, RAI (2)**
- **Echographie cardiaque (2)**
- Importance de l'hémolyse extra-vasculaire : dosage de l'hématocrite, **l'haptoglobuline (2)**, globules rouges, bilirubine, hémoglobinémie
- **Bilan martial (2)**
- Analyse de la fonction rénale : **créatinine (2)**, urée, (élimination d'insuffisance rénale aiguë sur hémolyse)
- Hémocultures
- **Frottis et goutte épaisse (2)** pour éliminer le paludisme
- **Radiographie du thorax (2)**
- **Radiographie des mains et des pieds (2)** (à la recherche d'une ostéomyélite ou d'un infarctus osseux ou d'une hyperactivité médullaire compensant l'hémolyse)
- Radiographie du crâne
- **ECG (2)**
- Echographie abdominale et splénique (à la recherche de lithiase biliaire, d'une asplénie)
- Etat vaccinal de l'enfant
- **Enquête familiale et arbre généalogique (2)**

6°) Des radiographies ont été réalisées. Interprétez-les. (8 points)

Radiographies des 2 pieds de face et des 2 mains :

- **Aspect soufflé des diaphyses des métacarpes (2)** et des métatarses.
- **Réaction périostée (2)** associée

Syndrome pied-main (4) dans le cadre d'une drépanocytose.

7°) Quels sont les risques auxquels est soumis l'enfant en l'absence de suivi médical ? (20 points)

Crise aiguë drépanocytose (3) (déclenchée par le froid, une fièvre, une infection ou une déshydratation) pouvant concerner n'importe quelle région du corps surtout les membres, le thorax et le rachis s'accompagnant de signes généraux et de fièvre

Infections :

- Pulmonaire pouvant évoluer vers une méningite si septicémie (en particulier le pneumocoque)
- **Ostéomyélite (3)** en particulier à Salmonelle

Thrombose :

- Oculaire avec amaurose, **insuffisance respiratoire (3)** par micro embol
- Accident vasculaire cérébral

- **Ostéonécrose aseptique (2)** (tête fémorale, épaule)
- Thrombose de l'artère rénale, troubles throphiques avec ulcères de jambe
- Insuffisance cardiaque à débit élevé lié à l'anémie chronique
- Complications de l'hémolyse chronique avec : **lithiase pigmentaire (3)**, crise de déglobulinisation voire pan-cytopénie par infection à parvovirus
- **Retard staturo-pondéral (2)**
- Complications liées au traitement : **risque infectieux CMV, HIV, hépatite C (2)**, **hémochromatose (2)**

8°) Au cours du suivi, une électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence 30% d'HbA. Qu'en pensez-vous ? (11 points)

Transfusion de concentrés érythrocytaires récente (6).

Un drépanocytaire homozygote (symptomatique) ne possède pas d'HbA en situation normale (5).

Les hétérozygotes sont asymptomatiques (sauf en cas d'hypoxie sévère) et possèdent une HbA majoritaire (55 à 60%).

DOSSIER N°27

Un homme de 60 ans consulte ce jour pour l'apparition récente d'une dyspnée d'effort. Sa tension artérielle est à 10/6 mmHg et le pouls à 105 / min.

A l'examen, vous retrouvez un souffle systolique, une angine typique avec une fièvre en plateau à 39° C ainsi que des pétéchies au niveau des membres inférieurs.

Ce patient n'a pas d'antécédent particulier à part une exposition professionnelle au benzène. Il ne prend aucun médicament.

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ?

2°) Justifiez.

3°) Quel examen paraclinique permet de distinguer 2 grands groupes étiologiques ?

4°) Cet examen est en faveur d'une cause centrale, que demandez-vous comme exploration ?

5°) Ce dernier retrouve un asynchronisme de maturation des globules rouges dont certains possèdent des ponctuations basophiles, des anomalies de segmentation des polynucléaires ainsi qu'une micromégacaryocytose. Caractérisez ces anomalies. Quel est votre diagnostic ?

6°) Quelles seront les autres données du myélogramme ?

7°) Rappelez la classification FAB de ce groupe de pathologie.

1°) Quel diagnostic évoquez-vous ? (15 points)

Pancytopénie (10) fébrile (5)

2°) Justifiez. (9 points)

Association d'un **syndrome anémique (3)** : Dyspnée d'effort, tachycardie, souffle systolique
Avec un syndrome **neutropénique (3)** : angine
Et un syndrome **hémorragique (3)** : pétéchies

Un purpura thrombopénique est souvent généralisé.

3°) Quel examen paraclinique permet de distinguer 2 grands groupes étiologiques ? (16 points)

Le taux de réticulocytes (10)

- Qui serait en faveur d'une **pancytopénie centrale si le taux est bas (3)**
- Et en faveur d'une origine **périphérique si le taux était de haut (3)**

4°) Cet examen est en faveur d'une cause centrale, que demandez-vous comme exploration ? (15 points)

Un myélogramme (15)

5°) Ce dernier retrouve un asynchronisme de maturation des globules rouges dont certains possèdent des ponctuations basophiles, des anomalies de segmentation des polynucléaires ainsi qu'une micromégacaryocytose. Caractérisez ces anomalies. Quel est votre diagnostic ? (22 points)

Dysérythropoïèse (4), dysgranulopoïèse (4) et dysmégacaryopoïèse (4)

On évoque une **dysmyélopoïèse (10)**

L'intoxication au benzène est un facteur de risque connu.

6°) Quelles seront les autres données du myélogramme ? (11 points)

- **Moelle riche (3)**
- **Prédominance des lignées myéloïdes (3)**
- **Blastes absents ou < 5 % (5)**

7°) Rappelez la classification FAB de ce groupe de pathologie. (12 points)

SMD	Sang	Moelle
AR (30%) Anémie réfractaire	• Anémie normo/macrocytaire, arégénérative • Autres cytopénies associées	• Dysérythropoïèse • ± dysgranulopoïèse ou dysmégacaryopoïèse • Blaste <5%
ARSI (10%) Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique	• Idem • Thrombocytose modérée dans (30%)	• Sidéroblastes > 15% (cellule jeune intramé-dullaire avec du fer en couronne) • Blaste < 5%
AREB (30%) Anémie réfractaire par excès de blastes	• Anémie avec neutropénie et thrombopénie fréquentes • Blastes circulants < 5%	• Dysmyélopoïèse • Blastes : 5-20%
AREB-t (10%) Anémie réfractaire par excès de blastes en transformation	• Tableau d'AREB • Blastes circulants > 5%	• Dysmyélopoïèse • Blastes 20-30%
LMMC (20%) Leucémie myélomonocytaire chronique	• Monocytose > 1000 • Leucocytose modérée • Monocytes dystrophiques • Blastes < 5%	• Monocytes dystrophiques • Hyperplasie granuleuse • Blastose variable < 30%

La classification OMS (1997) :

- *Anémie réfractaires :*
  - *Sans excès de dé sidéroblastes : <15% de sidéréoblastes en couronne dans la moelle*
  - *Avec sidéroblastes en couronne : > 15% de sidéroblastes en couronne.*
- *Syndrome myélodysplasique avec dysplasie des trois lignées*
- *AREB : comme dans la classification FAB*
- *Syndrome 5q- : (15-25%) des syndromes myélodysplasiques*
- *Myélodysplasies non classables*
- *LMMC (leucémie myélo-monocytaire chronique)*

Dans la classification FAB, le syndrome 5q- et le syndrome myélodysplasique avec atteinte des trois lignées sont classés le plus souvent dans les anémies réfractaires.

DOSSIER N°28

Mme P., 70 ans, vous consulte pour une douleur au mollet droit apparue ce jour. Dans ses antécédents, on retrouve : "des hernies aux 2 cuisses opérées il y a plus de 10 ans" ainsi qu' "un kyste au genou droit". A l'interrogatoire, on retrouve la notion d'un long trajet en voiture la veille. L'examen clinique retrouve une grosse jambe rouge douloureuse, pas d'autres signes cutanés, à l'exception d'un intertrigo. On palpe enfin une adénopathie inguinale droite. La température prise le matin par la patiente est à 37,9 °C. Le reste de l'examen est sans particularité, le diagnostic de phlébite est cliniquement retenu.

1°) Quels autres diagnostics évoquez-vous de principe, vu le contexte ?

2°) Quel bilan paraclinique réalisez-vous ?

3°) Votre bilan est normal en-dehors d'une anémie à 8,9 g/dL. A l'interrogatoire, on retrouve que celle-ci était déjà présente (à 10 g/dL) il y a 1 an lors d'une numération faite à titre systématique. Vous évoquez une dysmyélopoïèse. Quels examens complémentaires demandez-vous pour confirmer le diagnostic et qu'en attendez-vous ?

4°) Que penser de l'adénopathie inguinale ?

5°) Quels sont les risques évolutifs majeurs ?

6°) Comment allez-vous réaliser le relais héparine-anti vitamine K ?

7°) Il n'est pas décidé de traitement curatif. Quelques mois plus tard, on décide de pratiquer des transfusions itératives en hôpital de semaine. Quel est le délai légal maximal entre l'arrivée d'une poche de sang dans le service et l'heure de la transfusion ?

1°) Quels autres diagnostics évoquez-vous de principe, vu le contexte ? (8 points)

- **Erysipèle de jambe droite (4)**
- **Rupture de kyste poplité droit (4)**

L'érysipèle est à évoquer devant toute grosse jambe rouge aiguë fébrile car c'est la première cause rencontrée, d'autant plus ici que l'on a une porte d'entrée (intertrigo). Néanmoins vont contre : l'absence de syndrome septique franc et le trajet en voiture qui oriente très fortement vers une phlébite. Enfin, se souvenir qu'une phlébite peut compliquer beaucoup de situations de grosses jambes rouges. Quant à la rupture de kyste poplité, ici l'énoncé vous aide, mais c'est un classique à connaître.

2°) Quel bilan paraclinique réalisez-vous ? (15 points)

Bilan de confirmation diagnostique :

- **Echo doppler des 2 membres inférieurs (7)**

Eliminer un diagnostic différentiel : **prélèvements bactériologiques et mycologiques de l'intertrigo (2)**

Bilan préthérapeutique : NFS plaquettes, **hémostase (2)**, **fonction rénale (2)**

Bilan à la recherche d'une néoplasie (2) :

- CRP, radiographie de thorax, mammographie bilatérale, échographie pelvienne

Attention question difficile car à plusieurs entrées. Le bilan à la recherche d'une néoplasie fera sans doute la différence. Chez l'homme, remplacer la mammographie par des PSA. La recherche d'une thrombophilie n'a pas sa place ici.

3°) Votre bilan est normal en-dehors d'une anémie à 8,9 g/dL. A l'interrogatoire, on retrouve que celle-ci était déjà présente (à 10 g/dL) il y a 1 an lors d'une numération faite à titre systématique. Vous évoquez une dysmyélopoïèse. Quels examens complémentaires demandez-vous pour confirmer le diagnostic et qu'en attendez-vous ? (18 points)

- **Myélogramme (10)** par ponction médulaire
- Moelle habituellement **richement cellulaire (2)**
- **Prédominance de lignées myéloïdes (2)**
- **Anomalie morphologique de dysembryoplasie (2)** (dysérythropoièse, dysgranulopoièse, dysmégacaryopoièse)
- **Excès de blastes médulaires (> ou = à 5%) (2)**

Il s'agit du seul examen à visée diagnostique (les 2 piliers étant les 2 éléments côtés, à savoir les anomalies morpho et l'excès de blastes, ce dernier n'étant cependant pas obligatoire). La BOM n'est habituellement pas nécessaire. Enfin, le caryotype médullaire a surtout une valeur pronostique, donc n'a pas stricto-sensu sa place ici.

4°) Que penser de l'adénopathie inguinale ? (11 points)

Pas de syndrome tumoral dans les dysmyélopoïèse (4) (en général), dons pas de rapport avec la maladie.
La phlébite peut s'accompagner d'une adénopathie inflammatoire (4) dans le territoire de drainage.
Penser à évoquer une **récidive herniaire (3)**
Enfin, il peut très bien s'agir d'une autre cause, voire d'un ganglion physiologique (on ne précise pas la taille).

5°) Quels sont les risques évolutifs majeurs ? (16 points)

Survenue ou aggravation de cytopénies (6)
Transformation en leucémie aiguë myéloblastique (10)

Ici, il faut montrer que l'on a compris les 2 problématiques essentielles de la maladie. Comme toutes les leucémies secondaires, cette LAM (qui survient 1 fois sur 3) est de très mauvais pronostic.

6°) Comment allez-vous réaliser le relais héparine-anti vitamine K ? (20 points)

En l'absence de contre-indication, les AVK sont introduits 1 à 3 jours après le début de l'héparinothérapie (4)
Commencer le traitement par **1 comprimé par jour sans modifier la dose d'héparine administrée (4)**
Premier contrôle de l'INR 48h à 72h (4) après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK.
Modifier la dose d'AVK **par 1/2 de comprimé et contrôler l'INR 48 heures après (4)**
L'INR doit être dans la fourchette désirée **(2 à 3 pour une phlébite) (2)** sur deux contrôles consécutifs à 24 heures d'intervalle avant d'arrêter le traitement héparinique qui doit être poursuivi à dose inchangée.
Equilibrer un traitement AVK demande 8 jours au minimum.
Après cette phase d'équilibration où les contrôles **d'INR ont lieu tous les jours ou tous les 2 jours, les contrôles seront espacés toutes les semaines puis tous les 15 jours puis tous les mois (2)**

7°) Il n'est pas décidé de traitement curatif. Quelques mois plus tard, on décide de pratiquer des transfusions itératives en hôpital de semaine. Quel est le délai légal maximal entre l'arrivée d'une poche de sang dans le service et l'heure de la transfusion ? (12 points)

6 heures (12)

DOSSIER N°29

M. C., 71 ans, vient vous voir en consultation pour anomalie de la NFS découverte à l'occasion d'un bilan systématique. Cet ancien ingénieur en chimie présente de lourds antécédents : un tabagisme à 45 paquets-années (sevré), un cancer du rectum traité par chirurgie de résection et radio-chimiothérapie (il y a 12 ans), un infarctus myocardique il y a 3 ans (dilaté-stenté), une occlusion du grêle sur bride il y a 8 mois traitée chirurgicalement avec une résection digestive.

La NFS montre : Hb à 10,2 g/dL, VGM à 92 μ^3, réticulocytes à 45000/mm^3, Globules blancs à 2300 /mm^3, plaquettes à 147000 /mm^3.

1°) Interprétez la numération.

2°) Quel examen doit-on réaliser pour faire avancer le diagnostic ?

3°) On vous apprend que la moelle est riche. Quels sont alors les diagnostics à évoquer ?

4°) On vous rappelle pour vous préciser que l'on retrouve des érythroblastes contenant des grains gris-bleus, à la coloration de Pearl, disposés en couronne autour du noyau. Quel diagnostic précis faites-vous ?

5°) Le patient présente-t-il des facteurs de risque pour sa maladie ? (Justifiez)

6°) Quels sont les facteurs pronostiques de la maladie ?

7°) Quels sont les grands principes de la prise en charge ?

8°) On décide d'inclure le patient dans un essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle. Que signifient ces 3 derniers termes ?

1°) Interprétez la numération. (12 points)

- **Anémie normocytaire (2), arégénérative (2)**
- **Leucopénie (2)**
- Plaquettes à la limite inférieure de la normale

Pancytopénie (4) d'allure centrale (2)

2°) Quel examen doit-on réaliser pour faire avancer le diagnostic ? (10 points)

- **Myélogramme (10)** par ponction médullaire
- Avec étude de la richesse médullaire, de la répartition des différentes lignées, des anomalies morphologiques, d'un éventuel caryotype voire de la biologie moléculaire...

3°) On vous apprend que la moelle est riche. Quels sont alors les diagnostics à évoquer ? (16 points)

- Envahissement : **hémopathie maligne (4), métastases (4)** car sujet âgé, facteur de risque de cancer = tabac...)
- **Dysmyélopoïèse (4)** (argument de fréquence à cet âge, découverte fortuite chez un patient asymptomatique...)
- **Carence vitaminique (4)** (folates, B12) car résection intestinale récente

4°) On vous rappelle pour vous préciser que l'on retrouve des érythroblastes contenant des grains gris-bleus, à la coloration de Pearl, disposés en couronne autour du noyau. Quel diagnostic précis faites-vous ? (15 points)

- **Dysmyélopoïèse (10)**
- **Type anémie réfractaire sidéroblastique acquise (ARSI) (5)**

5°) Le patient présente-t-il des facteurs de risque pour sa maladie ? (Justifiez) (10 points)

Oui (4)
Antécédent de chimiothérapie (2)
Antécédent de radiothérapie (2)
Exposition professionnelle possible au benzène ou à ses dérivés (2)

6°) Quels sont les facteurs pronostiques de la maladie ? (12 points)

- Nombre et **importance des cytopénies sanguines (4)**
- **Blastose médullaire** (4)
- **Caryotype médullaire** (4)
- Moins important : la blastose sanguine et les classifications FAB et OMS

7°) Quels sont les grands principes de la prise en charge ? (13 points)

- Traitement spécifique : **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2)**, chimiothérapies, voire facteurs de croissance hématopoïétiques
- Traitement symptomatique : **transfusions de culots globulaires phénotypés (5)**, de plaquettes ; antibiothérapie à large spectre lors des épisodes infectieux.
- **Déclaration en maladie professionnelle (2)**
- **Mise à 100% (2),** ALD30
- Soutien psychologique.
- **Surveillance (2)** clinique et paraclinique

8°) On décide d'inclure le patient dans un essai clinique, contrôlé, randomisé en double aveugle. Que signifient ces 3 derniers termes ? (12 points)

- Contrôlé (=comparatif) : **1 groupe traité et 1 groupe contrôle (4)** (placebo ou traitement de référence).
- Randomisé : **tirage au sort des 2 groupes (2)** (Il garantit la comparabilité)
- Double aveugle : **ni le médecin ni le patient ne savent quel traitement est administré (4)** (diminue un certain nombre de biais d'interprétation du médecin et du malade et garantit la comparabilité des 2 groupes)

DOSSIER N°30

Un homme de 70 ans se présente en consultation pour une dyspnée et une asthénie.

L'examen clinique montre :

- **Une pâleur, une tachycardie à 100 battements par minute.**

Les examens biologiques demandés montrent :

- **Hémoglobine à 8, 7 g/dL**
- **Hématocrite 27 %**
- **GR : 2,25 millions/mm^3**
- **GB : 4500/mm^3**
- **Plaquettes : 230000/mm^3**
- **Fer sérique : 20 μmol/L**
- **Capacité totale de fixation à 60 μmol/L**
- **Coefficient de saturation à 33 %**

1°) Calculez le VGM, le CCMH. Quel élément biologique vous manque-t-il pour préciser l'anémie ?

2°) Quelles sont les causes possibles de ce type d'anémie ?

3°) Quels examens biologiques demandez-vous ? Si ces examens reviennent normaux, quels examens plus invasifs pratiquez-vous ?

4°) S'il s'agit d'une anémie réfractaire sidéroplastique acquise idiopathique, que va montrer le myélogramme ?

5°) Quelles sont les causes d'anémie sidéroplastique secondaire ?

6°) Quelle est la principale thérapeutique à mettre en œuvre dans le cadre de l'anémie réfractaire sidéroplastique acquise ?

7°) Quelles sont les complications évolutives à craindre ?

1°) Calculez le VGM, le CCMH. Quel élément biologique vous manque-t-il pour préciser l'anémie ? (19 points)

Anémie chronique normochrome, macrocytaire normosidérimique devant :

- VGM = rapport hématocrite/GR = 27/2, 25=**120 μ^3** **(7)**
- CCMH=Hémoglobine/hématocrite=8, 7/27 soit **32,2 (7)**

Il manque **le taux de réticulocytes (5)** pour différencier le caractère régénératif ou non.

2°) Quelles sont les causes possibles de ce type d'anémie ? (12 points)

- Cause carentielle : **carence en B12 (2), folates (2)** (alcoolisme chronique)
- Cause endocrinienne :
  - **Hypothyroïdie (2)**
  - **Insuffisance antéhypophysaire** (2)
- Hyperréticulocytose après hémolyse ou hémorragie
  - **Dysmyélopoïese (2)** : anémie réfractaire
- Cause métabolique : **insuffisances rénales (2)**, hépatiques avancées

3°) Quels examens biologiques demandez-vous ? Si ces examens reviennent normaux, quel examen plus invasif pratiquez-vous ? (16 points)

- Examens biologiques
  - NFS avec **réticulocytes (2)**
  - VS
  - **Dosages des folates (2)**, B12
  - Bilan thyroïdien (T3, T4, TSH)
  - **Bilan hépatique (2)** (gamma GT, SGOT, SGPT)
  - **Bilan rénal (2)** (ionogramme sanguin, urée, créatinine)

- Examens invasifs :
  - **Myélogramme (4)** par ponction sternale.

4°) S'il s'agit d'une anémie réfractaire sidéroplastique acquise idiopathique, que va montrer le myélogramme ? (10 points)

Moelle riche :
- Lignée rouge : **érythroblastes de 40 à 80 % avec excès de blastes (2)**
- **Présence de sidéroblastes (2)** mis en évidence par **la coloration de Perls (2)** avec aspect en couronne (grains de fer répartis en anneaux autour du noyau)
- Corps de Jolly, érythroblastes plurinucléés.
- **Pas d'anomalie des autres lignées (2)**

5°) Quelles sont les causes d'anémie sidéroplastique secondaire (13 points) ?

- **Malabsorption digestive (2)**
- **Alcoolisme chronique (3)**
- **Saturnisme (2)**
- **Infections (2)**
- **Hémolyse chronique (2)**
- **Néoplasie (2)**
- Maladie de système : polyarthrite rhumatoïde, Périartérite noueuse, porphyrie, insuffisance rénale
- Médicaments : INH, Chloramphénicol®

6°) Quelle est la principale thérapeutique à mettre en œuvre dans le cadre de l'anémie réfractaire sidéroplastique acquise ? (10 points)

- **Transfusion de culots globulaires iso groupes (10)**, isorhésus phénotypés plus ou moins déleucocytés
- Le but est de maintenir une hémoglobine supérieure à 10 g/dL pour le confort du patient.

7°) Quelles sont les complications évolutives à craindre ? (20 points)

Evolution chronique **sans guérison (2)**

Insuffisance médullaire (4) :
- Lignée blanche (neutropénie, granulopathie) prédisposants aux infection
- Lignée plaquettaire (thrombopénie, thrombopathie) responsables d'hémorragies

Leucémie aiguë (4) :
- Leucémie aiguë myéloblastique ou monoblastique

Myélofibrose (4)

Complications du traitement :
- **Hémochromatose (3), infections post-transfusionnelles (3)**

DOSSIER N°31

M. M., 62 ans, en très bon état général, consulte en urgence pour une douleur brutale survenue à la jambe gauche. En déshabillant le malade, on est d'emblée frappé par un membre inférieur froid et blanc. Les veines sont plates et les pouls non perçus. L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédent.

1°) Quels diagnostics évoquez-vous et quels sont les signes de gravité à rechercher ?

2°) Vous adressez en urgence le patient vers l'hôpital le plus proche où il est traité rapidement, et l'évolution s'avère favorable. M. M. vous est réadressé une semaine plus tard car le bilan a mis en évidence une anomalie de la NFS : hémoglobine 13,5 g/dL, PNN 10500/mm^3, plaquettes 757000/mm^3.
Quelles sont les 2 principales causes d'hyperplaquettose secondaire à éliminer (sachant que l'interrogatoire ne retrouve rien de particulier) et comment ?

3°) Ces investigations ne retrouvent rien. Qu'en concluez-vous et faut-il faire d'autres examens complémentaires ?

4°) Là encore, tout est négatif. On décide de traiter le patient par Hydréa® et aspirine. Quel en est le but ?

5°) Le traitement s'avère efficace. Un an et demi plus tard, le dermatologue du patient vous appelle car celui-ci est venu le voir avec un ulcère de la jambe droite ; il vous demande s'il y a des consignes particulières. Que lui répondez-vous ?

6°) Encore quelques mois plus tard, vous revoyez le patient. Son ulcère est parfaitement cicatrisé. Le bilan biologique est normal. Il se plaint simplement d'épigastralgies. Quel est le diagnostic le plus probable ? Quelle est votre attitude ?

7°) Aurait-on pu prévenir ce risque ?

1°) Quel diagnostic évoquez-vous et quels sont les signes de gravité à rechercher ? (14 points)

Ischémie aiguë de membre inférieur droit (8)

Signes de gravité :
- **Signes neurologiques (3)** (avant tout) : anésthésie totale, impotence totale
- **signes cutanés de nécrose (3)**

2°) Vous adressez en urgence le patient vers l'hôpital le plus proche où il est traité rapidement, et l'évolution s'avère favorable. M. M. vous est réadressé une semaine plus tard car le bilan a mis en évidence une anomalie de la NFS : hémoglobine 13,5g, PNN 10500, plaquettes 757000. Quelles sont les 2 principales causes d'hyperplaquettose secondaire à éliminer (sachant que l'interrogatoire ne retrouve rien de particulier) et comment ? (12 points)

La carence martiale (3)
- **Ferritine ou fer + transferine (3)**

Le syndrome inflammatoire (3)
- **CRP et fibrinogène par exemple (3)**

2 marqueurs de l'inflammation sont en général requis pour poser le diagnostic d'inflammation.

3°) Ces investigations ne retrouvent rien. Qu'en concluez-vous et faut-il faire d'autres examens complémentaires ? (24 points)

Il s'agit d'une **thrombocytose primitive. (12)**

Oui (2), il convient **d'éliminer un autre syndrome myéloprolifératif (4)** avant de conclure à une thrombocytémie essentielle, c'est-à-dire éliminer une leucémie myéloïde chronique (recherche du chromosome Philadelphie) ou une maladie de Vaquez.

Donc **caryotype (4)**, **Dosage de l'hématocrite ou mesure du volume isotopique sanguin (2)**, bilan martial (déjà prélevé), bilan inflammatoire :

Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle :
- plaquettes > 600000 x 10^6/L
- Ht < 50% (homme) ou Ht < 45% (femme), ou volume isotopique normal → Elimine une maladie de Vaquez
- Absence de t (9 ; 22) ou BCR-ABL → Elimine une LMC
- Absence de fibrose médullaire, sans splénomégalie volumineuse → Elimine une splénomégalie myéloïde

- Absence d'argument cytologique pour un syndrome myélodysplasique.
- Pas de carence martiale
- Pas d'argument pour une thrombocytose secondaire ou réactionnelle

Par extension, on préconise même d'éliminer une LMC devant tout syndrome myéloprolifératif, surtout chez un sujet jeune.

4°) Là encore, tout est négatif. On décide de traiter le patient par Hydréa® et aspirine. Quel en est le but ? (8 points)

- Hydréa® = **myélosuppresseur ayant pour but de faire baisser le taux de plaquettes (4)** (qui doit être maintenu entre 200000 et 600000/mm^3)
- Aspirine à visée **antiagrégant en prévention secondaire d'un accident thrombotique (4)**

Les manifestations thrombotiques sont bien plus fréquentes que les hémorragies malgré la classique thrombopathie. Cependant, une fois sur 2, la maladie est découverte fortuitement.

5°) Le traitement s'avère efficace. Un an et demi plus tard, le dermatologue du patient vous appelle car celui-ci est venu le voir avec un ulcère de jambe droite ; il vous demande s'il y a des consignes particulières. Que lui répondez-vous ? (14 points)

Oui (4)

Arrêt temporaire de l'Hydréa® (10)

L'aspirine est à poursuivre et l'ulcère est à traiter classiquement.

6°) Encore quelques mois plus tard, vous revoyez le patient. Son ulcère est parfaitement cicatrisé. Le bilan biologique est normal. Il se plaint simplement d'épigastralgies. Quel est le diagnostic le plus probable ? Quelle est votre attitude ? (18 points)

- Suspicion **d'ulcère gastrique ou duodénal (8)**
- Induit par l'aspirine (ou favorisé)

Conduite à tenir :

Fibroscopie œso-gastro-duodénale (4) : (à jeûn, sous prémédication, **après arrêt temporaire de l'aspirine (+++) (2)** avec biopsies multiples).

Si l'ulcère est confirmé, poursuivre l'aspirine et y **adjoindre un antiulcéreux (4)** (inhibiteur de la pompe à protons type Oméprazole).

Epigastralgie et AINS ou aspirine = ulcère jusqu'à preuve du contraire. Les AINS sont à arrêter si possible, sinon il faut les poursuivre sous couverture antiulcéreuse.

7°) Aurait-on pu prévenir ce risque ? (10 points)

Oui il eût été possible de prévenir la survenue d'un ulcère **en associant d'emblée un antiscorbutique (10)**

Mais les recommandations sont d'assurer cette prévention seulement chez les sujets de plus de 65 ans ou chez ceux qui ont des antécédents d'UGD.

RMO à connaître (le misoprostol peut également être utilisé dans cette indication). L'aspirine même à dose antiaggrégante peut induire des ulcères, mais avec une incidence moindre. Enfin, pour mémoire l'association aspirine à dose antiaggrégante + anticoxibs à dose thérapeutique = même incidence ulcéreuse qu'aspirine à dose anti inflammatoire.

DOSSIER N°32

M. R., 51 ans, sans antécédent connu, a consulté son médecin traitant il y a 2 jours pour une asthénie profonde et d'aggravation rapide. Celui-ci a fait réaliser un bilan biologique dont voici les résultats : Hb 9,3 g/dL, plaquettes : 82000/mm^3, leucocytes : 12000/mm^3 avec sur le frottis des aspects de cellules indifférenciées.
Il vous est adressé.
Votre examen clinique ne retrouve que des signes en rapport avec l'anémie.

1°) Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous et comment le(s) confirmer ?

2°) Quelles sont les principales causes de dyspnée au cours de ce genre d'affection ?

3°) Votre diagnostic est validé et il s'agit d'une forme myéloïde. Quels sont les éléments qui ont permis de préciser ce dernier point ? morphologie + cytochimie +++

4°) Quels sont les facteurs pronostiques de cette maladie ? +++

5°) Quelles sont les 2 urgences classiquement connues de ce genre de pathologies ?

6°) Quels sont les examens indispensables à l'entrée et pourquoi ? +++

7°) Le patient est hospitalisé rapidement en milieu spécialisé pour prise en charge de sa maladie. Il est décidé de réaliser une greffe de moelle avec conditionnement par protocole Endoxan-TBI (total body irradiation). Après l'administration de la chimiothérapie, la plainte du patient vient essentiellement de douleurs insupportables liées à la mucite chimo-induite. Quel est votre traitement ?

8°) L'administration de cellules hématopoïétiques est effectuée. A J3 apparaît une fièvre à 38,8°C. Quelle est votre conduite à tenir pour les 24 premières heures ?

9°) Que ferez-vous en cas de non amélioration 72h après ? Et 7 jours après ?

10°) En fait, le patient devient très rapidement apyrétique. Ses globules blancs remontent progressivement. 10 jours après la greffe apparaît une diarrhée. Quelles sont vos grandes orientations étiologiques pour ce symptôme ?



LAM 2 translocation 8/21 ds 20% des ca
LAM 3 translocation 15/17
LAM 4 inversion péricentrique du chromosome 16
les LAM 2aire d'une L Myéloïde chronique ou un chromosome Philadelphie

1°) Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous et comment le(s) confirmer ? (14 points)

Leucémie aiguë (6), **myéloblastique (6)** probable (âge, absence de syndrome tumoral)

Analyse médullaire par **myélogramme (6)** en URGENCE, pour analyse morphologique mettant en évidence **plus de 20% de blastes (2)**, cytochimique, immuno-phénotypique, cytogénétique, moléculaire

Même en cas de diagnostic évident, le myélogramme est indispensable.
L'absence de cellules intermédiaires traduit le hiatus leucémique.

2°) Quelles sont les principales causes de dyspnée au cours de ce genre d'affection ? (9 points)

- **Anémie (3)**
- **Leucostase (3)** = caillot formé par les blastes PULMONAIRE
- **Pneumopathie infectieuse (3)** +++

3°) Votre diagnostic est validé et il s'agit d'une forme myéloïde. Quels sont les éléments qui ont permis de préciser ce dernier point ? (8 points)

L'analyse morphologique : **granulation azurophile, présence de corps d'Auer (4)**
L'analyse cytochimique : **positivité des myélopéroxydases (4)**, estérase

4°) Quels sont les facteurs pronostiques de cette maladie ? (12 points)

- **Hyperleucocytose et syndrome tumoral (2)** (péjoratif)
- **Forme secondaire (3)** (péjoratif) radiation, benzol, (trisomie 21) syndrome myéloprolifératif, myélodysplasie
- **Age supérieur à 60 ans (3)** (péjoratif)
- Forme 2, 3, et 4 Eo sont de bons pronostics (6 et 7=mauvais) stade de ≠ciation
- Et surtout **mauvaise réponse au traitement initial (4)** ou faible durée de la première rémission

La LAM 2 constitue 85% des LAM. La classique LAM 3 est beaucoup plus rare mais dispose d'un traitement très efficace (l'acide rétinoïque)

5°) Quelles sont les 2 urgences classiquement connues de ce genre de pathologies ? (12 points)

- Risque hémorragique aggravé par **Coagulation intravasculaire disséminée (LAM 3 +++) (6)**
- **Leucostase pulmonaire et/ou cérébrale (LAM 4 et 5). (6)**

contexte AIGU

Aplasie médullaire mais c'est plus chronique

6°) Quels sont les examens indispensables à l'entrée et pourquoi ? (13 points)

- **NFS, plaquettes (1) → dépistage de la maladie, de ses risques (1)**
- **Ionogramme (1)**, urée, **créatinine (1)**, **calcium (1)**, phosphore, → **syndrome de lyse (1)**
- **Hémocultures (1)**, ECBU si fièvre > 38°C → infection
- **Radiographie de thorax (1)** → pneumopathie, leucostase
- **Groupe ABO, Rhésus, RAI (1) → bilan pré-transfusionnel (1)**
- **Sérologies VIH, VHB VHC (1)**→ idem
- TP, TCA, fibrinogène, complexes solubles, produits de dégradation de la fibrine → **recherche d'une CIVD (1)** associée.

7°) Le patient est hospitalisé rapidement en milieu spécialisé pour prise en charge de sa maladie. Il est décidé de réaliser une greffe de moelle avec conditionnement par protocole Endoxan-TBI (total body irradiation). Après l'administration de la chimiothérapie, la plainte du patient vient essentiellement de douleurs insupportables liées à la mucite chimio-induite. Quel est votre traitement ? (10 points)

Traitement **antalgique (4)**

- **Classe 3 (morphinique) (2)** d'emblée
- **Parentérale au début pour contrôler rapidement (2)** la douleur, puis relais per os (une fois la titration effectuée).
- Pendant toute la durée de la mucite
- Surveillance de l'efficacité du traitement

Exemple de protocole souvent utilisé : chlorhydrate de morphine IV 2 à 3 mg d'emblée, puis 1 mg toutes les 10 min jusqu'à cessation de la douleur (puis relais per os en adaptant les doses, c'est-à-dire x3 quand on passe de IV à per os).

8°) L'administration de cellules hématopoïétiques est effectuée. A J3 apparaît une fièvre à 38,8°C. Quelle est votre conduite à tenir pour les 24 premières heures ? (12 points)

Urgence (2)

Isolement protecteur (2) (certainement déjà effectué vu la greffe)

Réalisation de prélèvements multiples (2) : bactériologiques et mycologiques : Hémocultures, ECBU, …

Radiographie de thorax,

Bilan biologique : NFS, plaquettes, Ionogramme sanguin, Créatinine, urée

Antibiothérapie double intraveineuse (2), à large spectre, probabiliste, à adapter secondairement à l'antibiogramme :

- Association **d'une β-Lactamine (2)** à large spectre (C3G ou uréidopéniciline) à un **aminoside (2)** (si la fonction rénale est altérée, on préférera une quinolone).

Surveillance clinique et biologique.

7°) Que ferez-vous en cas de non amélioration 72h après ? Et 7 jours après ?

- A 72h : adjonction d'un **antistaphyloccoque type Vancomycine®** **(2)** (antibiothérapie de deuxième ligne)

- A J7 : adjonction d'un **antifongique type Amphotéricine B** **(2)** (antibiothérapie de troisième ligne)

8°) En fait, le patient devient très rapidement apyrétique. Ses globules blancs remontent progressivement. 10 jours après la greffe apparaît une diarrhée.
Quelles sont vos grandes orientations étiologiques pour ce symptôme ? (6 points)

- **Hypothèse infectieuse (colite pseudo-membraneuse à clostridium difficile +++ (3)** car antibiothérapie précédente et l'immuno-dépression constitue un facteur de risque supplémentaire de colite pseudo-membraneuse)
- **Maladie du greffon contre l'hôte aigu (GVH aigu) (3)**

Bien d'autres hypothèses infectieuses sont en pratique envisagées et recherchées, mais celle-ci paraît indispensable à citer vu le contexte. La GVH aiguë peut aussi s'accompagner de signes hépatiques et cutanés. Le bilan sera d'ailleurs d'emblée très complet car il faut trouver rapidement le bon diagnostic dont dépend le traitement (corticothérapie à forte dose si GVH).

DOSSIER N°33

Le petit Jérôme, 4 ans, est amené en consultation par sa maman car il "traîne la patte" depuis quelques jours. L'interrogatoire ne retrouve pas de notion de traumatisme. L'enfant semble effectivement très fatigué ces derniers temps. A l'examen, il apparaît en mauvais état général, le teint est gris-pâle. Température : 38,7°C. On retrouve une douleur franche à la palpation de la hanche et de la cuisse droites. Le reste de l'examen clinique est normal.

1°) Quels sont les diagnostics à évoquer ?

2°) Le bilan biologique demandé comporte une NFS qui retrouve Hb : 10,2 g/dL, GB : 10700/mm³ (dont 82% de cellules blastiques), Plaquettes : 102 000/mm³. Les hémocultures sont négatives. Quel diagnostic précis évoquez-vous et comment le confirmer ?

3°) Devant une atteinte osseuse suspecte de malignité, quels sont les diagnostics à évoquer chez l'enfant ?

4°) Quels sont les autres signes cliniques à rechercher en rapport avec la maladie ?

5°) Votre bilan comporte une ponction lombaire. Malheureusement, celle-ci est hémorragique. Quel problème cela pose-t-il ?

6°) Votre traitement de départ comporte de la vincristine et de la prednisone associées à de l'endoxan. Quelle est la définition d'une rémission ?

7°) Quels sont les différents moyens d'apprécier la maladie résiduelle ?

8°) 2 mois après le traitement, l'enfant revient en consultation. L'état général est correct, mais il décrit des douleurs du membre inférieur, à gauche cette fois qui vous évoque des douleurs neurologiques. Quels critères vous ont permis d'avancer ce diagnostic ?

9°) Quels diagnostics étiologiques évoquez-vous et comment faire avancer le diagnostic ?

1°) Quels sont les diagnostics à évoquer ? (8 points)

Devant une boiterie fébrile chez l'enfant, il faut évoquer :

- **Ostéomyélite aiguë (2)** (si *oubli=* ***ZERO*** *à la question*)
- **Arthrite bactérienne (2)**, inflammatoire (systémique ou réactionnelle)
- **Sacroiléite spondylodiscite (2)**
- **Infection des parties molles (2)** (abcès de fesses, du psoas…)
- Atteinte osseuse maligne

Le rhume de hanche peut être évoqué de principe de par sa fréquence, mais en général la fièvre est absente ou peu fréquente.

2°) Le bilan biologique demandé comporte une NFS qui retrouve Hb : 10,2 g/dL, GB : 10700 /mm³ (dont 82% de cellules blastiques), Plaquettes : 102000/mm³. Les hémocultures sont négatives. Quel diagnostic précis évoquez-vous et comment le confirmer ? (24 points)

Leucémie aiguë (6)
Probablement **lymphoblastique (6)**
De l'enfant

A confirmer par :

- **myélogramme (6)**
- par ponction médullaire en crête iliaque (antérieure ou postérieure) chez l'enfant,
- avec réalisation d'une **étude cytochimique (2)** (négativité des myélopéroxydases), **immunologique (2)** par anticorps monoclonaux (permet de caractériser le phénotype B ou T), ~~**caryolytique**~~ caryotypique **(2)** (rechercher des anomalies chromosomiques), voire la biologie moléculaire (surtout s'il existe une atteinte sur le caryotype).
- Il retrouve l'infiltration par les blastes > 20%.

3°) Devant une atteinte osseuse suspecte de malignité, quels sont les diagnostics à évoquer chez l'enfant ? (12 points)

Atteinte primitive :

- **Sarcome d'Ewing (3)**
- **Ostéosarcome (3)**

Atteinte secondaire :

- **Leucémie aiguë (3)** (lymphoblastique à 80% des cas)
- **Métastase de neuroblastome (3)**

La leucémie aiguë donne classiquement des bandes claires métaphysaires à la radio. Se souvenir que, des 2 tumeurs abdominales les plus fréquentes chez l'enfant, c'est le neuroblastome qui est très classiquement (2 fois sur 3) révélé par des métastases (déjà tombé en dossier au concours, il y avait un ASP sur lequel la seule anomalie raisonnablement visible était des nodules dans les bases pulmonaires, ce qui "suffisait" par intuition à faire le diagnostic de neuroblastome) ; le ~~néphrotomie~~ Néphroblastome (l'autre tumeur abdominale la plus fréquente) est classiquement une masse qui va bien (métastases rares au diagnostic).

4°) Quels sont les autres signes cliniques à rechercher en rapport avec la maladie ? (11 points)

- Signes **d'insuffisance médullaire** (3) : syndrome anémique (cf. Qs), hémorragique (cf. Qs thrombopénie) et infection (orl pulmonaire)
- Autres signes en rapport avec le **syndrome tumoral** (2) :
- Adénop~~ulline~~athies, **hépato-splénomégalie (2)**
- Syndrome de compression médiastinale (cf. Qs) + Syndrome cave supérieur
- Atteinte **neurologique** (2) (classique anésthésie de la houppe mentonnière)
- Atteinte **testiculaire (2)** ; sous cutanée, méningée

5°) Votre bilan comporte une ponction lombaire. Malheureusement, celle-ci est hémorragique. Quel problème cela pose-t-il ? (10 points)

Risque d'inoculation de blastes dans le LCR (10) = risque IATROGÈNE

6°) Votre traitement de départ comporte de la vincristine et de la prednisone associé à de l'endoxan. Quelle est la définition d'une rémission ? (15 points)

- **Blastose médullaire inférieure à 5% (3)**
- **polynucléaires > 1000 /mm³ (3)**
- **plaquettes > 100 000/mm³ (3)**
- **Hb > 12 g/dL (3)** !!!
- **le tout pendant un mois (3)** !!!

7°) Quels sont les différents moyens d'apprécier la maladie résiduelle ? (9 points)

Clinique +

Au niveau cellulaire : **hémogramme (3) + myélogramme (3)** (cf. Q6)

Au niveau du **caryotype, recherche d'une persistance d'anomalie caryotypique** (3) (s'il y en avait au départ).

Voire : la biologie moléculaire.

8°) 2 mois après le traitement, l'enfant revient en consultation. L'état général est correct, mais il décrit des douleurs du membre inférieur, à gauche cette fois qui vous évoque des douleurs neurologiques. Quels critères vous ont permis d'avancer ce diagnostic ? (5 points)

- **Topographie (1)** (radiculaire par exemple)
- **Type de douleur (1)** (fourmillement...)
- Paroxysme spontané
- **Pas de cause locale retrouvée (1)**
- **Troubles trophiques associés (1)**
- **Déficit sensitif localisé** (1) sur la zone douloureuse

9°) Quels diagnostics étiologiques évoquez-vous et comment faire avancer le diagnostic ? (6 points)

- Complication de la chimiothérapie : **neuropathie à la Vincristine® (2)**
- **Rechute méningée précoce (2)**
- Pour faire avancer le diagnostic : **ponction lombaire indispensable (1) +++, EMG (1)** en cas de doute sur une neuropathie.

DOSSIER N°34

M. P. âgé de 41 ans, vous consulte en urgence pour un syndrome hémorragique. Vous apprenez qu'il a travaillé pendant 20 ans à la centrale nucléaire de Tchernobyl. Il a présenté dans la matinée des épistaxis.

A l'interrogatoire, on retrouve une asthénie très importante, une perte de poids de 4 à 5 kilos depuis 3 mois, et il a une angine résistant au traitement par antibiotiques.

A l'examen clinique vous retrouvez un purpura pétéchial avec des ecchymoses ainsi qu'une angine érythémato-pultacé recouvrant les deux amygdales. M. P. est pâle, en sueur, avec une tachycardie à 120 / min, il est fébrile à 39,5°C.
A la palpation cervicale, on retrouve de nombreuses adénopathies bilatérales.

1°) Quel diagnostic précis hématologique suspectez-vous face à ces symptômes cliniques ?

2°) Les premiers examens révèlent une hémoglobine à 6,5g/dL, un VGM à 90 μ^3, leucocytes à 2000 par mm^3 avec 13% de blastes.
Le frottis montre la présence de corps d'Auer dans les blastes.
Plaquettes à 2500/mm^3.
Quel diagnostic hématologique suspectez-vous ?

3°) Quels examens complémentaires allez-vous demander pour confirmer cette hypothèse ?

4°) Quels sont les principaux marqueurs des leucémies aiguës ?

5°) Vous pratiquez une crase sanguine montrant un taux de TCA à 2,5 fois le témoin. Un TP à 30%, des facteurs de coagulation diminué. Quel est le syndrome que vous redoutez face à ces résultats ?

6°) Quels sont les examens permettant d'apporter la certitude ?

7°) Quel est le type de leucémie - précisément - qui favorise essentiellement ces troubles de la crase sanguine ?

8°) Citez les optiques thérapeutiques essentielles face à cette atteinte clinique (sans parler de la pathologie de fond) ? penser à la prévention du Σ de lyse

9°) ~~**Citez les optiques thérapeutiques essentielles face à cette atteinte clinique.**~~
Quels sont les principes de traitement de la maladie de fond ?
équipe MULTIDISCIPLINAIRE, inclusion dans protocole !!! de recherche

1°) Quel diagnostic précis hématologique suspectez-vous face à ces symptômes cliniques ? (11 points)

Il faut suspecter une **pancytopénie (8) fébrile (3)**

Devant un syndrome anémique : pâleur, asthénie, tachycardie.
Un syndrome infectieux avec angine, ergothérapie pultacé résistant aux traitements, un syndrome hémorragie avec épitaxis purpura pétéchial ecchymose.

2°) Les premiers examens révèlent une hémoglobine à 6,5g/dL, un VGM à $90\mu^3$, leucocytes à 2000 par mm^3 avec 13% de blastes.
Le frottis montre la présence de corps d'Auer dans les blastes.
Plaquettes à 2500/mm^3.
Quel diagnostic hématologique suspectez-vous ? (8 points)

Dans ce contexte d'exposition aux radiations ionisantes de présences de blastes dans le sang, il faut suspecter une **leucémie aiguë (4)** de type **myéloïde (4)** devant la présence de corps d'Auer

3°) Quels examens complémentaires allez-vous demander pour confirmer cette hypothèse ? (15 points)

Il faut pratiquer un **myélogramme (8)** montrant la présence de cellules leucémiques (leucémie aiguë avec blastes supérieurs à 30%) il s'agit de cellules jeunes aux noyaux souvent nucléolées avec rapport nucléocytoplasmique élevé.
Atteinte des autres lignées.

Il faut pratiquer une **étude cytologique (3)** avec la recherche de granulation azurophiles et de corps d'auer. Examen cytochimique PAS peroxydase.
Typage **immunologique (2)** et pratique de caryotype à la recherche de translocations chromosomiques ainsi qu'une étude en biologie moléculaire.

4°) Quels sont les principaux marqueurs des leucémies aiguës ? (22 points)

- **CD34 (2)** → marqueur d'immaturité retrouvé sur les **progéniteurs (2)**
- **CD33, CD13 (2)** → marqueur **myéloïde (2)**
- **CD 14, CD16 (2)** → marqueur de la lignée monocytaire
- Glycophorine → marqueur érythroblastique et plaquettaire
- **CD10 (2)** → marqueur **lymphocytaire pré B (2)**
- **CD19, CD20 (2)** → marqueur **lymphocytaire B (2)**
- CD22 → marqueur lymphocytaire B
- **CD2, CD3, CD7 (2)** → marqueur **lymphocytaire T (2)**

5°) Vous pratiquez une crase sanguine montrant un taux de TCA à 2,5 fois le témoin. Un TP à 30% des facteurs de coagulation diminué. Quel est le syndrome que vous redoutez face à ces résultats ? (8 points)

Il faut redouter une **Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (8)** (CIVD)

6°) Quels sont les examens permettant d'apporter la certitude ? (6 points)

Dosage des **PDF (2)** qui va être augmenté, **des D dimères (2)** et surtout dosage **de complexes solubles (2)** qui vont revenir positifs. test à l'éthanol positif ; le V et le VIII sont très diminués

7°) Quel est le type de leucémie de façon précise qui favorise essentiellement ces troubles de la crase sanguine ? (6 points)

Il s'agit essentiellement des leucémies aiguës de **type myéloblastique (6)** en particulier la leucémie **aiguë pro myélocytaire : la leucémie aiguë de type III**.

Dans la nouvelle classification OMS, elle appartient aux LAM particulières : LAM promyélocytaire avec translocation t(15 ;17) ou t(11 ;17)

8°) Citez les optiques thérapeutiques essentielles face à cette atteinte clinique (sans parler de la pathologie de fond) ? (12 points)

Hospitalisation en **urgence (2)** en milieu hématologique isolé avec :

- Traitement symptomatique : **traitement de l'anémie par transfusion globulaire (2)**
- Traitement de l'épitaxis par **méchage (2)**
- Traitement en urgence de **l'infection avec antibiothérapie synergique bactéricide (2)**
- Traitement de la CIVD et discuter de la place de l'héparine à dose filée : 100 unité/kg par jour
- Traitement de la leucémie avec mise en place en urgence du protocole de **chimiothérapie (2)**
- Traitement éventuel d'une hyperucémie et prévention du syndrome de lyse par Uricozime® une ampoule 2 fois par jour. (alcalinisation & hydratation en prévention du syndrome de lyse) + diurèse forcée (Lasilix® : furosémide)
- Surveillance

Signes du syndrome de lyse :
hyperuricémie
hyperkaliémie
hyperphosphorémie
hypocalcémie

Lasilix® (furosémide)

Prévention : hyperhydratation alcaline (sans KCl au début) avec diurèse forcée et prévention de l'hyperuricémie (Fasturtec® ...)

9°) Quels sont les principes de traitement de la maladie de fond ? (12 points)

En unité spécialisée

Avec **inclusion dans un protocole de recherche (1)** clinique si possible et après accord du patient

Mise à 100% (1), ALD 30

Soutien psychologique (1)

Après discussion en équipe de concertation multidisciplinaire (hémato-oncologie, hématologue clinicien, chimiothérapeute...)

Polychimiothérapie :

- **D'induction (3)** : visant à la rémission complète. Elle comprend souvent une anthracycline. Elle est constituée de 4 phases :
  - Réduction blastique
  - Aphasie
  - Régénération
  - Rémission
- **Consolidation (3)** : elle ne débute qu'après l'obtention d'une rémission complète. Elle est constituée d'une ou plusieurs cures de chimiothérapie. On peut proposer pour certaines LAM, une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (autologues ou allogéniques)
- **Entretien (3)** : absente en cas de greffe. Elle est réalisée en ambulatoire et fait appel à des associations de Méthotrexate et de 6 mercapto-purine.

Surveillance (1) de l'efficacité et de la tolérance du traitement

Dans le cas des LAM3 avec t(15 ;17) ou t(11 ;17), on utilise l'ARTA (acide trans tout rétinoïque : Vésanoïde®) qui lève le blocage de maturation. Cependant, le clone malin existant toujours, il faut y associer une polychimiothérapie traditionnelle. Lors de l'induction, on l'associe avec une chimiothérapie de type LAM.

En cas de rechute d'une LAM3, on peut utilise l'arsenic.

DOSSIER N°35

Un enfant âgé de 5 ans est très asthénique et a perdu au moins 2 kg en quelques semaines. Il décrit également des douleurs osseuses notamment dans les 2 genoux.

A l'examen clinique, on retrouve une hépatosplénomégalie.

Il est fébrile.

↑↑↑

Bilan biologique :

NFS : érythrocytes : 3,2 x 10^{12}/L ; hémoglobine ↓ 8 g/dL ; leucocytes : 160 x 10^9/L avec présence de cellules immatures ; plaquettes : 80 x 10^9/L. ↓

1°) Quel diagnostic suspectez-vous ?

2°) Quels bilans complémentaires réalisez-vous ?

3°) Rappelez la classification immunologique de ce genre d'affection.
= marqueurs

4°) Que recherche-t-on sur le fond d'œil ?

5°) Que pourraient montrer les radiographies du genou ?

6°) Le protocole d'induction inclus Vincristine et Prednisone. Quels sont les principaux effets secondaires de ces molécules ?

7°) Quels facteurs pronostiques recherchez-vous ?

8°) Après une rémission complète de 10 ans, le patient est adressé pour altération de la conscience à type de persévération, grasping, de comportement d'urination, et sa marche est piétinante. Quel tableau clinique avez-vous reconnu ? A quoi peut-il correspondre dans ce contexte ?

1°) Quel diagnostic suspectez-vous ? (12 points)

Leucémie aiguë (8) probablement **lymphoblastique (4)**

- Terrain : enfant de 5 ans
- Argument de fréquence
- Clinique : signes généraux, syndrome tumoral (hépatomégalie et splénomégalie), douleurs osseuses
- Paraclinique : hyperleucocytose majeure avec thrombopénie et anémie, présence de cellules immatures

2°) Quels bilans complémentaires réalisez-vous ? (26 points)

- Bilan diagnostic : **myélogramme (6)** avec études du caryotype, cytochimique, cytologique
- Bilan biologique : **ionogramme sanguin (2)** et urinaire, **bilan hépatique (2)** et phosphocalcique, **bilan rénal (2)**, **hémostase complète (2)** (TP, TCA, fibrinogène et produit de dégradation de la fibrine), bilan inflammatoire : VS, groupe sanguin et rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières, lysozyme sanguin et urinaire
- Bilan infectieux : **hémocultures (2)**, **ECBU (2)**, prélèvements de gorge ou d'une porte d'entrée infectieuse, coproculture, radiographies des sinus et du cavum de profil, sérologies virales
- Bilan radiologique : **échographie abdominale** pelvienne **(2)**, **radiographie thoracique (2)**, radiographies des deux genoux, autres en fonction des signes d'appel
- Autres : fond d'œil, **ponction lombaire (2)**, électrocardiogramme, **groupage HLA de l'enfant et de la fratrie (2)** en cas de greffe de moelle

3°) Rappelez la classification immunologique de ce genre d'affection. (6 points)

L'étude immunologique avec des anticorps monoclonaux anti CD :

- affirme le caractère monoclonal des blastes
- permet une classification immunologique des LAL (la plus utilisée)

	LAL T	LAL pré pré B	LALpré B	LAL B
CD 1 À CD 8	2,3,7 +	-	-	-
Ig de surface				+
Ig intracytoplasmique			+	+
CD 10 (CALLA)		+	+	+
CD 19		+/-	+	+
CD20				+

4°) Que recherche-t-on sur le fond d'œil ? (8 points)

Recherche d'une **hémorragie rétinienne (8)**

5°) Que pourraient montrer les radiographies du genou ? (10 points)

- **Aspect normal (2)**
- **Déminéralisation osseuse (2)**
- **Bandes denses métaphysaires (3)**
- **Appositions périostées (3)**

6°) Le protocole d'induction inclus Vincristine® et prednisone. Quels sont les principaux effets secondaires de ces molécules ? (18 points)

- Vincristine :
  - Hématologique, **digestive (2)**, **alopécie (2)**, neurologique (**atteintes périphériques (2)**, centrale ou neurovégétative), ophtalmologique
- Prednisone :
  - **Digestive (2)** (nausées, vomissements, pancréatite aiguë…), dermatologique (vergetures, acné, **atrophie musculaire (2)**…), neurologique et psychiatrique (insomie, euphorie, psychose…), cardio-vasculaire (hypertension artérielle…), ophtalmologique (**cataracte (2)**, glaucome…), rhumatologique (**ostéoporose (2)**, ostéonécrose de la tête fémorale, **retard de croissance (2)** chez l'enfant), **infectieuse (2)**, génito-urinaire (dysménorrhée), hématologique (polynucléose neutrophile, thrombocytose, polyglobulie)…

7°) Quels facteurs pronostiques recherchez-vous ? (7 points)

- Age : **meilleur si > 1 an et < à 10 ans (1)**
- Sexe : meilleur chez la fille
- Race : plus mauvais pronostic chez le noir
- **Syndrome tumoral important de mauvais pronostic (1)**
- Atteinte du système nerveux central : mauvais
- Hyperleucocytose > 100000/mm³
- Taux d'Hb > 10g/dL
- Type cytologique : **meilleur si L1 (1)**, pré B précoce, antigène Calla positif, hyperploïdie > **50 chromosomes (1)**
- Anomalies génétiques
- **Réponse au traitement d'induction rapide de meilleur pronostic (1)**
- Durée de la première rémission complète, **obtention de la rémission complète (1)**

astasie-abasie ?

8°) Après une rémission complète de 10 ans, le patient est adressé pour altération de la conscience à type de persévération, grasping, de comportement d'urination, et sa marche est piétinante. Quel tableau clinique avez-vous reconnu ? A quoi peut-il correspondre dans ce contexte ? (13 points)

Triade de **Adams et Hakim (1)** évocatrice d'une **hydrocéphalie à pression normale (4)**

Après traitement d'une LAL, les causes possibles sont :

- **Rechute méningée de LAL (2)**
- **Effets secondaires de l'irradiation méningée prophylactique (2)**
- **Séquelles de méningites (2)** (Agranulocytes)
- **Séquelles d'hémorragies méningées (2)** (thrombopénie) passées inaperçues.

DOSSIER N°36

Un homme de 70 ans consulte pour un bilan d'adénopathies multiples diffuses.

L'état général est un peu altéré.

On retrouve également des troubles neurologiques notamment au niveau des membres inférieurs avec l'association de troubles sensitifs et dans une moindre mesure de troubles moteurs.

Bilan biologique :

- **NFS :**
  - **Hématies : 5500000 /mm^3, Hb = 12 g/dL**
  - **Leucocytes : 35000 /mm^3 avec hyperlymphocytose**
  - **Les autres lignées sont normales.**
  - **Taux de plaquettes : 450000/mm^3**
- **VS : normale**



1°) Interprétez l'imagerie.

2°) Quel diagnostic évoquez-vous ?

3°) Quelles anomalies biologiques peut-on observer dans cette pathologie ?

4°) Rappelez les caractéristiques de l'immunophénotypage des lymphocytes.

5°) Que devriez-vous évoquer en présence d'un purpura infiltré des membres inférieurs ?

6°) Quels seront les principes du traitement de la maladie de fond ?

7°) Si une anémie apparaît au cours de la surveillance, quels sont les diagnostics possibles ?

8°) 5 ans plus tard, il décrit une altération de l'état général d'apparition récente et s'accentuant de jour en jour. A l'examen clinique, on retrouve des adénopathies multiples asymétriques. Quelle complication redoutez-vous ?

9°) Comment confirmez-vous le diagnostic suspecté ?

1°) Interprétez la tomodensitométrie abdominale avec injection. (6 points)

- TDM abdominale **avec injection de produit de contraste (2)**
- Importante **splénomégalie homogène (2)**, **adénopathies rétro péritonéales (2)** multiples.
- Pas d'autre anomalie.

2°) Quel diagnostic évoquez-vous ? (8 points)

Leucémie lymphoïde chronique (6) stade B dans la classification de Binet

- Terrain : homme de plus de 50 ans
- Clinique : adénopathies multiples, splénomégalie non isolée, polynévrite sensitivo-motrice
- Imagerie : splénomégalie, adénopathies multiples profondes
- Biologie : hyperleucocytose avec hyperlymphocytose

3°) Quelles anomalies biologiques peut-on observer dans cette pathologie ? (10 points)

- **Anémie (2)** ou **thrombopénie (2)**
- **Uricémie parfois élevée (2)**
- **Hypogammaglobulinémie (2)**
- **Anémie hémolytique (2)** ou thrombopénie auto-immune

4°) Rappelez les caractéristiques de l'immunophénotypage des lymphocytes. (10 points)

- **Phénotype B (2)** (marqueurs positifs **CD19, CD20 (2)**), et l'association avec des marqueurs inhabituels (**CD5 (2)** et CD23).
- Présence **d'immunoglobulines de membrane portant un seul type de chaînes légères (2)**, avec une faible densité (10% d'une cellule normale)
- **Marqueurs membranaires négatifs (2)**

5°) Que devriez-vous évoquer en présence d'un purpura infiltré des membres inférieurs ? (9 points)

Purpura vasculaire (3) d'origine immunologique due à une **cryoglobulinémie (6)**

6°) Quels seront les principes du traitement de la maladie de fond ? (17 points)

Chloraminophène® (4) (1 à 3 gel/j pendant 6 mois) ou (6 gel/j pendant 4 semaines puis 6 gel/j 10 jours/mois pour 5 cures)

Traitement des complications :

- **prévention du syndrome de lyse tumorale (3)** (rééquilibration hydro-électrolytique)
- **prévention des infections (3)** :
  - hygiène buccale, soins ORL et dentaires
  - éradication des foyers infectieux patents (antibiothérapie)
  - vaccinations (vaccins vivants proscrits)
- **Discuter les transfusions sanguines (3)** (culots globulaires et concentrés plaquettaires) devant une insuffisance médullaire.

Psychothérapie de soutien, **100 % (2)**

Surveillance (2).

7°) Si une anémie apparaît au cours de la surveillance, quels sont les diagnostics possibles ?

- **Insuffisance médullaire (3)**
- **Anémie hémolytique auto-immune (3)**
- **Iatrogène (3)**
- **Splénomégalie et hémodilution (3)**

8°) 5 ans plus tard, il décrit une altération de l'état général d'apparition récente et s'accentuant de jour en jour. A l'examen clinique, on retrouve des adénopathies multiples asymétriques. Quelle complication redoutez-vous ? (14 points)

Transformation en lymphome malin (non hogkinien le plus souvent) ou syndrome de Richter (14).

- Altération de l'état général
- Adénopathies asymétriques multiples

9°) Comment confirmez-vous le diagnostic suspecté ? (14 points)

- **Biopsie ganglionnaire (8)**

Qui retrouve une prolifératon de cellules B blastiques ou de Reed-Stenberg (6)

DOSSIER N°37

Un homme âgé de 27 ans vient consulter pour la découverte récente des adénopathies cervicales. L'examen physique est normal par ailleurs.

La biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic de maladie de Hodgkin.

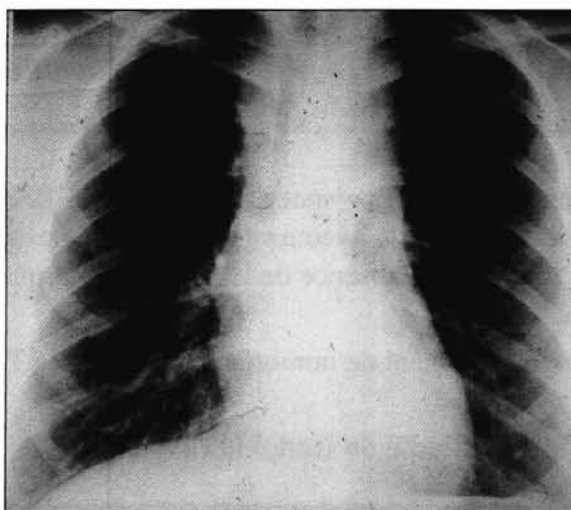
Une radiographie thoracique de face et un scanner abdominal sont réalisés dans le bilan.

Biologie :

- NFS : 5000000 hématies, 15 000 leucocytes (dont 60% de PNN)
- VS à la première heure : 50 mm
- Fibrinogène : 6 g/L

1°) Quel a été le résultat de la biopsie ganglionnaire ?

2°) Décrivez la radiographie pulmonaire de face.



3°) Décrivez les coupes ci-dessous :





4°) Compte-tenu du résultat des examens paracliniques disponibles, quel est le stade de la maladie ? Justifiez.

5°) Quel va être le reste du bilan à prévoir ?

6°) Quelle est la stratégie thérapeutique ?

7°) Rappelez les facteurs pronostiques de la maladie de Hodgkin.

8°) Quels sont les principaux effets indésirables de ces traitements ?

1°) Quel a été le résultat de la biopsie ganglionnaire ? (17 points)

La pièce de biospie a été adressée pour : CD15 et CD30
examen histologique, appositions cytologiques, immunologique, (caryotypique)

On retrouve une architecture remaniée → **classification de Lukes-Rye (6)**

Type	%	Description Histologique
Prédominance lymphocytaire lentement évolutif	10%	Pas de sclérose, cellules de Sternberg rares, Est plus considéré comme un LMNH B.
Sclérose nodulaire lentement évolutif	**75%**	**Nodules cellulaires limités par des travées de collagène** +++ **Sujet jeune, atteinte sus-diaphragmatique**
Cellularité mixte évolution intermédiaire	10%	Cellules tumorales nombreuses, lymphocytes, fibrose, granulome,
Déplétion lymphocytaire maladie agressive	5%	Fibrose disséquante que des cellules tumorales (pronostic le plus réservé) Nombreuses & de Reed Sternberg

On met en évidence la présence **de cellules de Reed-Stenberg (6)** (grande cellule, au noyau polylobé ou multinuclé avec un gros nucléole basophile). On retrouve la présence **de CD30, CD15, ~~CD20~~ (2)** et l'absence de kératine, de marqueur lymphocytaires T ou B.

On retrouve également de nombreux lymphocytes T réactionnels.

Conclusion : Maladie de Hodgkin (3)

3°) Décrivez la radiographie pulmonaire de face. (6 points)

- **Elargissement asymétrique du médiastin (4)** avec aspect « en cheminée »
- **Aspect normal du parenchyme pulmonaire (2)** +++
- Pas d'anomalie osseuse

4°) Décrivez les coupes ci-dessus : (6 points)

Scanner abdominal avec injection de produit de contraste.

- Coupe axiale : **splénomégalie homogène (3), masse ganglionnaire mésentérique (3).**

5°) Compte-tenu du résultat des examens paracliniques disponibles, quel est le stade de la maladie ? Justifiez. (16 points)

Stade III S A b (8) car:

- **III : atteinte des 2 côtés du diaphragme (2)**
- **S : atteinte splénique (2)**
- **A : pas de signe clinique d'évolutivité (2)** absence de signes généraux
- **b : présence d'au moins 2 signes biologiques d'évolutivité** (2) (ici polynucléose neutrophile, élévation de la VS, élévation du taux de fibrinogène)

6°) Quel va être le reste du bilan à prévoir ?.(18 points)

Hémogramme (2) (anémie inflammatoire, HL à PNN, Eo↑, lymphopénie, thrombocytose)
VS, LDH, **β2-microglobuline** ~~(2)~~, évalue la masse tumorale avec les LDH
Bilan hépatique complet (2), albumine, Urée, **Créatinine (2)** Bilan hépatique et rénal

BOM systématique (envahissement médullaire) +++

Bilan préthérapeutique (Echographie cardiaque, ECG, Calcémie,...),

CECOS (2) : Cryocongélation du sperme, avant toute chimiothérapie +++
Centre d'étude et de conservation des ovocytes et des spermatozoïdes

Sérologie VIH 1 et 2 (2) avec accord du patient : Pronostic péjoratif (stade souvent avancé avec des atteintes viscérales) +++

Le reste des explorations doit toujours comporter :

- Interrogatoire,
- Examen clinique : recherche d'autres adénopathies, état général, ...
- Ex ORL : anneau de Waldeyer (amygdale linguale, amygdales palatines, tubulaires, pharyngienne) : ce sont des ganglions
- β hCG pour les femmes. à cause de la chimiothérapie
- RXT, TDM cervico-thoraco-abdo-pelvien, échographie abdominale.

7°) Quelle est la stratégie thérapeutique ? (16 points)

Polychimiothérapie séquentielle (6) (ex : **ABVD** (2) : Adriamycine + Bléomycine + Vinblastine + Prednisone)

• 6/8 cycles

• **Irradiation adjuvante non systématique** (2), surtout pour la prévention des rechutes ganglionnaires et notamment si la rémission a été longue à obtenir (>3 cycles).

100% (2), prise en charge multidisciplinaire
Soutien psychologique (2),
Surveillance (2)

Une irradiation limitée aux masses tumorales les plus importantes en particulier médiastinales est ensuite discutée au cas par cas. Les irradiations étendues sont controversées.

8°) Rappelez les facteurs pronostiques de la maladie de Hodgkin.

Sont de mauvais pronostic :

- **Age supérieur à [illegible] ans** (1)
- **Sexe masculin (1)**
- Terrain : **immunodépression (1)**
- Stade clinique évolué, atteinte inguinale
- **VS supérieure à 40 mm (1)** à la première heure, présence de signes généraux
- **Masse tumorale élevée notamment « bulky thorax » (1)**
- **Stade IV** (1) dans la classification d'Ann Arbor.
- **Type histologique de déplétion lymphocytaire (1)**
- **Mauvaise réponse au traitement (1)**

9°) Quels sont les principaux effets indésirables de ces traitements ? (13 points)

Communes :

- hématologique (**Leucémies aiguës secondaires (1)**, **syndromes myélodysplasiques (1)**, LMNH), digestives,
- **alopécie (1)**
- allergie
- **stérilité (1)**
- **cancers solides induits (1)**…
- **Infections (1)** : lymphopénie persistante plusieurs années (notamment en cas d'irradiation dans les aires ganglionnaires) avec une baisse des fonctions lymphocytaires.

Spécifiques :

Adriamycine	Bléomycine	Vinblastine	Radiothérapie
Adriablastine®	Bléomycine®	Velbé®	
Agent intercalant	Agent Scindant	Poison du fuseau	
Anthracycline		Alcaloïde de la pervenche	
Toxicité cardiaque (1) Aiguë Chronique (dose-dépendante)	**Fièvre, fibrose pulmonaire (1), stomatite Pneumopathie interstitielle (1)**	Cytolyse, neuropathie périph., toxicité ophtalmo, **bronchospasme (1)**	Stérilité, **Hypothyroïdie (1), syndrome Sec (1)**, hyposialie, Grélite radique, **œsophagite (1)**, fibrose pulmonaire, insuffisance cardiaque, cancers secondaires, troubles de la croissance chez l'enfant

DOSSIER N°38

On réalise un hémogramme à un patient de 60 ans dans le cadre de sa surveillance annuelle demandée par son assurance.

Il retrouve :

- Hématocrite : 64% → polyglobulie
- Hématies : 7000000 / mm^3
- Globules blancs : 14500 / mm^3 } hyperleucocytose à PNN
- Polynucléaires neutrophiles : 73%
- Lymphocytes : 16%
- Monocytes : 11%
- Plaquettes : 600000/mm^3 thrombocytose
- VS : 2 mm à la première heure

L'examen clinique est sans particularité. Le malade ne se plaint d'aucun symptôme.

1°) Analysez l'hémogramme de ce patient.

2°) Qu'en pensez-vous ?

3°) Comment affirmer le caractère « vrai » de cette anomalie ? Précisez-en les résultats attendus.

4°) Quel est l'examen paraclinique permettant de faire le diagnostic de certitude ?

5°) Le caractère primitif est confirmé chez ce patient. Quels sont les risques évolutifs de cette affection ?

6°) Une irradiation métabolique est décidée chez ce malade. Rappelez-en les modalités thérapeutiques.

hématocrite > 54% chez l'♂ / > 50% chez la ♀

1°) Analyser l'hémogramme de ce patient. (16 points)

- **Augmentation de l'hématocrite (2)** (normale inférieure à 54%)
- ~~**Augmentation de l'hémoglobine (4)**~~ ou en tout cas pas de diagnostic sur ça
- Elévation du taux de globules rouges
- **Hyperleucocytose (4)** avec polynucléose neutrophile
- **Thrombocytose (4)**

2°) Qu'en pensez-vous ? (17 points)

Polyglobulie (17) primitive ou secondaire

3°) Comment affirmer le caractère « vrai » de cette anomalie ? Précisez-en les résultats attendus. (14 points) Dès que l'hématocrite est > 5% de la normale c'est vrai ? à ne pas faire ici car > 60% chez l'♂ ou (56% chez la ♀)

Etude de la masse sanguine par mesure isotopique (8) au Chrome 51

Augmentation du volume globulaire > 36 ml/kg chez un homme ou 32 ml/kg chez la femme (6). Soit > 120% de la théorique.

4°) Quel est l'examen paraclinique permettant de faire le diagnostic de certitude ? (20 points)

Il faut réaliser une **biopsie ostéo-médullaire (4)** NON systématique !!!

Elle retrouve :

BOM à ne pas faire ???

Une moelle très riche (2), avec hyperplasie des trois lignées. **Prédominance des globules rouges (4)** et des plaquettes, densité augmentée, comblement des logettes adipeuses (diminution du nombre d'adipocytes, accentuation de la trame réticulinique ou collagène)

Coloration de Perls (4) (diminution du contenu en hémosidérine des macrophages)

Recherche d'une fibrose

Caryotype médullaire :

- Anomalies non spécifiques (20%) : monosomie 5, Trisomie 8 ou 9, Délétion partielle du 20
- **Pas de chromosome Philadelphie (4)**

translocat° 9-22 : leucémie myéloïde chronique ou LAL, Syndromes myéloprolifératifs, (but pronostic)

5°) Le caractère primitif est confirmé chez ce patient. Quels sont les risques évolutifs de cette affection ? (15 points)

plutôt des gros vaisseaux

A court terme :

- **Thrombose (3)** artérielle ou veineuse liée à l'hyperviscosité avec en particulier des accidents vasculaires cérébral
- Infarctus mésentérique, occlusion de l'artère centrale de la rétine, thrombose des membres inférieurs
- **Hémorragies (3)** liées à des problèmes de thrombopathie
- **Conséquence de l'hyperuricémie (3)** et de la lyse tumorale (goutte, colique néphrétique) syndrome de lyse tumorale : hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypocalcémie, acidose métabolique

A long terme :

Risques majeurs avec :

- **Myélofibrose (3)** et splénomégalie myéloïde
- **Acutisation en leucémie aiguë (3)** plutôt myéloblastique surtout s'il y a eu un traitement par phosphore 32 ou chimiothérapie

6°) Une irradiation métabolique est décidée chez ce malade. Rappelez-en les modalités thérapeutiques. (18 points)

1 injection

0,1 mCi/Kg en une injection intra-veineuse unique de **phosphore 32 (6)** : effet en 2 à 4 mois permettant une rémission de quelques mois à quelques années. De ce fait, une ou deux saignées sont souvent nécessaires.

Avantages :

- **Bonne tolérance (2)**
- Actif sur la thrombocytose
- Normalisation de la NFS
- Réduction de la splénomégalie

Indications :

- **Sujets âgés (2)** car risque de leucémie secondaire est réel mais tardif : 20% à 10 ans
- **Sujets < 60 ans avec une thrombocytose > 800000/mm^3 (2)** thrombocytose > 800
- Parfois utile en cas de **rechute (2)**

Rémission obtenue dans 95% des cas (2) :

- Surveillance tous les 2/3 mois
- Durée de la rémission : 6 mois- 2 ans, en cas de rechute on peut proposer un retraitement

Inconvénients :

- Risque **d'induction d'une leucémie aiguë secondaire (2)**
- Fréquence accrue des cancers (cutanés et gastro-intestinaux)
- Efficacité retardée

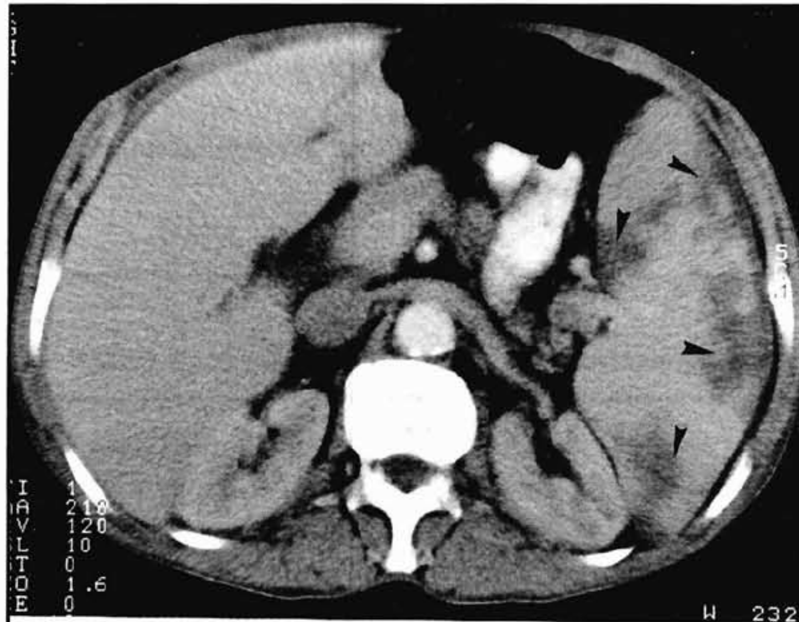
DOSSIER N°39

M. Jean-Pierre âgé de 56 ans vous consulte pour l'apparition progressive d'une asthénie avec céphalées.
Il se plaint également d'un prurit isolé persistant apparu il y a 2 mois.

A l'examen clinique :
- **Tension artérielle à 180/100 mmHg**
- **Splénomégalie débordant le rebord costal de 4 cm ferme et indolore.**
- **Faciès érythrosique avec coloration violacée.**

Une prise de sang montre :
- **GR : 7,5 M/mm³**
- **Hématocrite à 60%**
- **Hémoglobine à 18,5 g/dL**
- **GB : 15000/mm³**
- **Plaquettes 550000/mm³**
- **VS : 1 mm à la première heure.**
- **Bilan d'hémostase normal.**

1°) Décrivez l'hémogramme.
2°) Citez les causes de polyglobulies secondaires.
3°) Un scanner abdominal a été réalisé. Interprétez-le.



4°) Citez les critères majeurs et mineurs permettant de faire suspecter une maladie de Vaquez.
5°) Des saignées vont être réalisées. Donnez-en les principes généraux.
6°) Citez les autres traitements possibles.

1°) Décrivez l'hémogramme. (12 points)

- **Polyglobulie (3)** (GR, hémoglobine et hématocrite augmentés)
- **Hyperleucocytose (3)** et hyperplaquettose.
- **VS diminuée (3)**
- Il y a donc augmentation des 3 lignées surtout celle des globules rouges.

On suspecte en premier lieu un **syndrome myéloprolifératif. (3)**

2°) Citez les causes de polyglobulies secondaires. (15 points)

Polyglobulie secondaire à une hypoxie avec deux possibilités :

- Saturation de l'oxygène inférieur à 92% :
  - **Insuffisance respiratoire (3), cardiopathie cyanogène (3)**
  - Syndrome de PIKWICK.
  - Emphysème centrolobulaire.
  - Séjour prolongé en altitude, **tabagisme avec BPCO (3)**
  - Trouble de la diffusion lors des pneumopathies interstitielles ou fibrose pulmonaire.
- Soit saturation de l'oxygène supérieure à 92% :
  - méthénoglobulinémie.
  - **intoxication au CO (3)**

Polyglobulie secondaire à la sécrétion inappropriée d'érythropoïétine :

- **Tumeur rénale (3)** : bénigne, maligne, polykystose rénale, hydronéphrose, sténose de l'artère rénale.
- Tumeur rare : en particulier hépatome fibrome utérin, hémangioblastome du cervelet, fibrome cancer de l'ovaire.
- Contexte d'hyper androgénie, syndrome du Cushing.

3°) Un scanner abdominal a été réalisé. Interprétez-le. (8 points)

- Scanner abdominal **avec injection de produit de contraste (2)** :
- Présence d'une **splénomégalie hétérogène (3)** avec multiples hypodensités en rapport avec **des infarctus spléniques (3)** (tête de flèche).
- Pas d'autre anomalie visible.

4°) Citez les critères majeurs et mineurs permettant de faire suspecter une maladie de Vaquez. (24 points)

Critères majeurs :

- **Volume globulaire total supérieur à 36mL par kg chez l'homme. Supérieur ou égal à 32mL par kg** (4) chez la femme et **saturation à l'oxygène supérieure à 92%** (4) et une **splénomégalie** (4).

Critères mineurs :

- **Hyperleucocytose supérieure à 12000 par mm³ en l'absence d'infection** (2)
- **Thrombocytose supérieure à 400000/mm³**
- **Phosphatase alcaline leucocytaire supérieure à 100 unités** (2)
- **Vitamine B12 supérieure à 900 pg/mL** (2)

Il y a forte suspicion de maladie de Vaquez **s'il y a les 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 critères mineurs (4)**

5°) Des saignées vont être réalisées. Donnez-en les principes généraux. (21 points)

- **Indications :**
  - Traitement **d'urgence de toute polyglobulie menaçante (Hte > 60%)** (3)
  - **Traitement de fond chez le sujet jeune** (3)
- **Précautions** :
  - Sujet âgé
  - Athéromateux
- **Contre-indication** :

  Thrombocytose importante (préférer l'Hydréa®) (3)
- **Technique** :
  - **300 à 400 cc tous les 2 jours jusqu'à un taux d'hématocrite de 45%** (2) sous surveillance (6 fois en 3 à 8 j) ;

  NB : en urgence : 800 cc (si thrombose)

  +/- réinjection de plasma en fin de saignée ou érythrocytophérèse (nécessité d'un séparateur de cellules)
- **Avantages :**
  - **Pas de risque leucémique** (2) (environ 1%), **efficace tout de suite (2)**
- **Inconvénients :**
  - **Favorise la thrombopoïèse (3)** -> augmente le risque de thromboses d'ou pas de saignées si plaquettes > 800000/mL, pas d'effets sur la splénomégalie (risque d'accidents ischémiques chez le sujet âgé), déplacements répétés du patient, hyposidérémie induite favorise une thrombocytose elle-même responsable de thromboses, majoration du risque et de la gravité des complications (diminution du délai de transformation en splénomégalie myéloïde primitive)
  - Mauvaise tolérance de l'hyposidérémie : trouble des phanères.

- **Evolution :**
  - Normalisation ± rapide : 1 saignée tous les 2 mois à vie
  - **Induction d'une carence martiale à ~~ne pas~~ traiter (3)** car elle freine l'évolution de la polyglobulie. anémie microcytaire

6°) Citez les autres traitements possibles. (20 points)

Traitement par myélosuppression :

- Soit par **utilisation de phosphore 32 (10)** surtout chez les personnes âgées avec injection par voie intraveineuse de 0,1 mCurie par Kilo. Efficacité dans 95% des cas avec rémission prolongée mais risque leucimogène. (radiothérapie)

- Soit par traitement par **chimiothérapie en particulier l'Hydréa® ou le ~~Vercyte®~~ (10)** permettant des rémissions prolongées. Efficacité retardée et risque leucimogène. Traitement actif aussi sur la thrombocytose. + risques d'ulcères des membres inférieurs aplasie médullaire + myélofibrose + macrocytose + mucite stomatite (car antimétabolite)

De façon globale si le sujet est âgé on préféra le traitement par phosphore 32, si le sujet est jeune : traitement par saignée voire myélosuppression par chimiothérapie.

1 gélule 3 fois / jour pendant 2 mois puis réduit à 1 ou 2 gélule/jour selon l'hémogramme la vie durant

Alternatives thérapeutiques :

- le Vercyte® (pipobroman 3 comprimés / j en attaque) est utilisé PAR CERTAINES EQUIPES.
- le busulphan (MYLERAN 8 mg / j pendant 3 à 4 semaines en une cure unique, disponible à l'hôpital) dont les effets apparaissent en plusieurs semaines

DOSSIER N°40

Un homme de 28 ans consulte pour une discrète altération de l'état général.

A l'examen clinique, on met en évidence une splénomégalie de consistance ferme et de surface régulière.

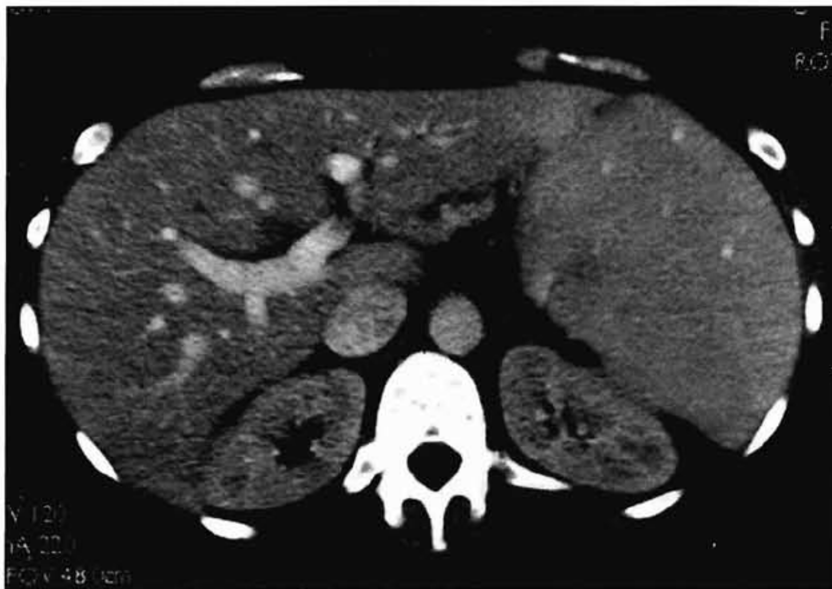
Antécédents médicaux et chirurgicaux : néant

- **Bilan biologique :**
- **NFS :**
- **Hématies : 4600000/mm³, hémoglobine : 13,5 g/dL, hématocrite : 45%**
- **Leucocytes : 100000 avec 45% de polynucléaires neutrophiles, 2% d'éosinophile, 14% de basophiles et 6% de lymphocytes.**
- **Myéloblastes : 2%, promyélocytes : 6%, myélocytes : 18%, métamyélocytes : 15%**
- **Plaquettes : 550000/mm³.**
- **VS : normale.**

1°) Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

2°) Rappelez les principales étiologies de splénomégalie.

3°) On réalise un scanner abdominal chez ce patient. Interprétez cet examen.



4°) Comment confirmez-vous votre diagnostic ?

5°) Quelle va être l'évolution de cette pathologie ?

6°) Quel traitement potentiellement curatif peut être envisagé ? Quelles en sont les modalités ?

7°) Comment faire la différence entre une acutisation de cette affection et une leucémie aiguë lymphoblastique de novo ?

8°) Quelles sont les autres complications de cette pathologie ?

1°) Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ? (10 points)

Leucémie myéloïde chronique (10)

- Terrain : homme jeune
- Clinique : splénomégalie isolée, altération de l'état général
- Biologie : hyperleucocytose avec polynucléose, éosinophilie et basophilie.
- Myélémie
- Association à une thrombocytose et une anémie modérée.

La myélémie est la présence dans le sang de cellules immatures de la lignée granuleuse en cas de LMC.

2°) Rappelez les principales étiologies de splénomégalie (18 points.

- Origine infectieuse : bactériennes, virales, **parasitaires (2)**, mycotiques
- Origine hématologique : **anémie hémolytique chronique (2)**, malignes : **syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs (2)**, lymphomes malins, leucémies aiguës
- **Hypertension portale (2)** : bloc hépatique (cirrhose...), bloc sous-hépatique (thrombose portale, compression par tumeur pancréatique...), bloc sus-hépatique (syndrome de Budd-Chiari)
- Origine inflammatoire : **polyarthrite rhumatoïde (2)**, syndrome de Felty, **lupus (2)**...
- Maladie de surcharge : **amylose (2), hémochromatose (2)**, maladie de Gaucher et de Niemann-Pick
- Origine tumorale
- **Idiopathique (2)**

3°) On réalise un scanner abdominal chez ce patient. Interprétez cet examen. (6 points)

Scanner abdominal **avec injection de produit de contraste (2)**

Splénomégalie homogène (4)
Pas d'autre anomalie visible notamment d'adénopathie.

4°) Comment confirmez-vous votre diagnostic ? (14 points)

CARYOTYPE SANGUIN OU MEDULLAIRE (8) (sur cellules médullaires ou du sang circulant) à la recherche de la translocation t (9, 22)(q34 ; q11) et par conséquent un chromosome Philadelphie

Etude par **BIOLOGIE MOLECULAIRE (3)** du transcrit de fusion des 2 gènes impliqués dans la translocation :

- BCR sur le chromosome 22
- ABL sur le chromosome 9
- **Avec le gène BCR-ABL. (3)**

La biopsie ostéomédullaire est nécessaire au diagnostic pour certaines écoles. Elle montre l'absence de myélofibrose et la forte densité cellulaire en rapport avec une hyperplasie granuleuse avec disparition des adipocytes. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont le plus souvent très diminuées.

5°) Quelle va être l'évolution de cette pathologie ? (9 points)

- **Phase Chronique (3)** (3-4 ans)
- **Phase d'Accélération (3)** (16 mois) : Altération de l'état général, fièvre, majoration de la splénomégalie, douleurs osseuses, augmentations de la leucocytose, du nombre blastes (<20%), majoration des anomalies caryotypiques.
- **Phase d'acutisation (3)** (décès en 6 mois) : tableau de leucémie aiguë chez un patient atteint de LMC depuis 3-5 ans. Anémie, thrombopénie, Myéloblastes+Blastes > 30%, apparition d'un hiatus de maturation, leucostase possible. C'est le plus souvent une LAM (2/3 des cas) ou une LAL (1/3 des cas)

6°) Quel traitement potentiellement curatif peut être envisagé ? Quelles en sont les modalités ? (13 points)

Allogreffe de moelle (6).

- Conditions : sujet de moins de 50-55 ans, **donneur HLA compatible (3)** (chance maximale dans la fratrie) A, B et DR compatible en sérologie et en biologie moléculaire, cultures lymphocytaire mixte négatives et cross-match négatif
- Prélèvement de moelle du donneur
- Préparation du receveur : éradication des foyers infectieux, **mise en aplasie (2)** par chimiothérapie (Endoxan®) ou radiothérapie corporelle totale
- Prévention du rejet : **immunosupression par ciclosporine (2)**
- C'est le seul traitement permettant de donner une survie à 5 ans de 80% si la greffe est réalisée en phase chronique.
- L'association avec du Glivec® (Imatinib) est en cours d'évaluation.

7°) Comment faire la différence entre une acutisation de cette affection et une leucémie aiguë lymphoblastique de novo ? (10 points)

Elément d'orientation en faveur d'une LMC acutisée :

- **volumineuse splénomégalie (2)**
- **polynucléose neutrophile importante (2)**
- **forte myélémie (2)**
- **basophilie et éosinophilie importante (2)**

Le diagnostic final est posé par la PCR qui montre une différence de taille entre les transcrits hybrides BCR-ABL. (2)

8°) Quelles sont les autres complications de cette pathologie ? (20 points)

Leucostase (2) (pulmonaire ou cérébrale)
Complication thrombotique (2) (artérielles et veineuses) :

- Phlébite, embolie pulmonaire
- Priapisme, rétine
- Thrombose portale, Syndrome de Budd-Chiari

Complication hémorragique (2) due à la thrombopathie et à la thrombopénie de la phase d'accélération ou secondaire à une chimiothérapie aplasiante
Complication splénique (2) :

- Hypersplénisme responsable d'une pancytopénie
- Rupture de rate
- Hématome sous capsulaire
- Infarctus splénique

Complication métabolique :

- **Syndrome de lyse (2)** avec hyperuricémie (risque goutte, colique néphrétique)
- Hyperkaliémie

Transformation aiguë en leucémie (3) aiguë (Décès)
Rechute (2)
Complication iatrogène (2) :

- Aplasie médullaire avec risque infectieux, hémorragique
- Toxicité des chimiothérapies
- *Graft Versus Host* de l'allogreffe

Décès (3)

DOSSIER N°41

Un homme de 75 ans a une dorsalgie d'horaire inflammatoire depuis quelques semaines. Il décrit des troubles digestifs associant des nausées et des vomissements.

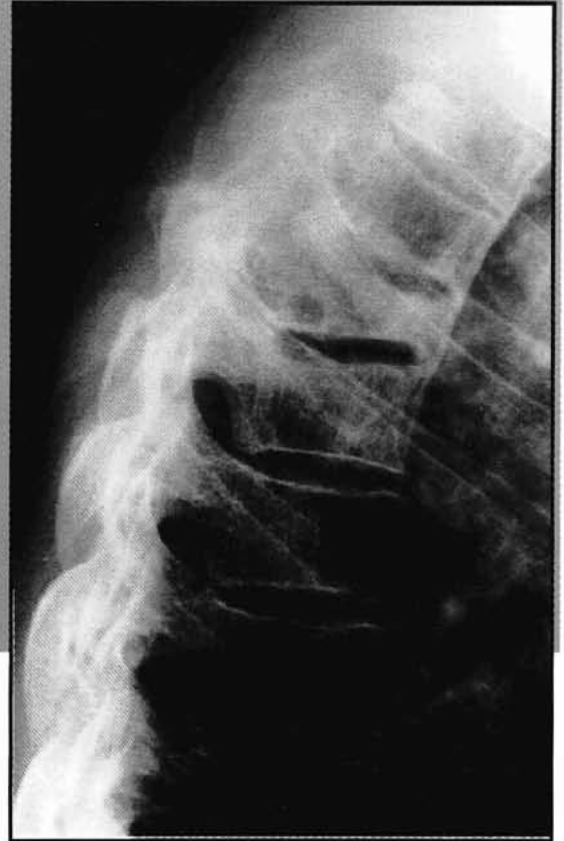
NFS :

- **Taux d'hématies : 3200000 /mm^3**
- **Taux d'Hémoglobine : 10,5 g/dL**
- **Hte : 32 %**
- **Plaquettes : 220500 / mm^3**
- **Leucocytes : 5300/mm^3**
- **VS : 100 mm à la première heure**
- **VGM : 91 fl**
- **CCMH : 33,7 %**

Protéinurie +++ à la bandelette urinaire.

Bilan rénal : taux de créatinine : 170 µmol/L (normale : 50-120)

Une radiographie du rachis dorsal est demandée dans le service des urgences où le patient est admis.



1°) Interprétez la radiographie du rachis dorsal de profil.

2°) Quel diagnostic principal suspectez-vous ?

3°) Un bilan du squelette est demandé. Interprétez les radiographies.





4°) Comment confirmez-vous le diagnostic suspecté ? Quelles sont les anomalies que l'on peut observer ?

Lors d'un examen clinique, on note la présence d'un déficit moteur de constitution rapide avec hypoesthésie. Une IRM du rachis sans et avec injection de gadolinium est réalisée.

5°) Dans quel plan est réalisé l'examen ? De quel type de séquence s'agit-il ?



6°) Interprétez l'IRM du rachis dorsal réalisé sans et avec injection de produit de contraste.

7°) Quelle est votre conclusion ?

1°) Interprétez la radiographie du rachis dorsal de profil. (12 points)

Déminéralisation osseuse diffuse (6)
Tassement cunéiforme antérieur de la 4ème vertèbre dorsale (6)

2°) Quel diagnostic principal suspectez-vous ? Justifiez. (16 points)

Myélome multiple (10)

- Terrain : **homme de plus de 60 ans (2)**
- Clinique : **rachialgies d'horaire inflammatoire (2)**
- Biologie : **syndrome inflammatoire (2)**
- Radiographie : déminéralisation osseuse diffuse, tassement

3°) Un bilan du squelette est demandé. Interprétez les radiographies. (13 points)

Crâne de profil (2) :
- **Géodes multiples (3)** à **contours nets (2)**, réguliers, sans condensation périphérique à l'emporte pièce au niveau du crâne

Genoux droit et gauche de face :
- **Lacunes arrondies multiples (3)** à limite nette siégeant à l'extrémité des os longs.
- Pas de fracture visible

Aspects compatibles avec un myélome multiple (3).

4°) Comment confirmez-vous le diagnostic suspecté ? Quelles sont les anomalies que l'on peut observer ? (14 points)

<u>**Myélogramme (6) :**</u>

- **Elévation du nombre de plasmocytes (4)** (10 à 100%)
- **Plasmocytes dysmorphiques (4)** (anomalies de taille, du cytoplasme (cellules de Mott), du noyau), mitoses pathologiques, corps de Russelasynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique (noyau immature, cytoplasme très différencié) correspondant à l'anomalie la plus constante et la plus caractéristique

Taux de plasmocyte dans la moelle osseuse normal < 5%.

Lors d'un examen clinique, on note la présence d'un déficit moteur de constitution rapide avec hypoesthésie. Une IRM du rachis sans et avec injection de gadolinium est réalisée.

5°) Dans quel plan est réalisé l'examen ? De quelle type de séquence s'agit-il ? (16 points)

- **Plan sagittal (ou de profil) (8)**
- **Séquence T1 (8)**

- Le LCR apparaît en noir en séquence T1.
- En séquence T2, le LCR est « blanc ».
- Coupe frontale est synonyme de coupe coronale

6°) Interprétez l'IRM du rachis dorsal réalisé sans et avec injection de produit de contraste. (19 points)

Présence de **lésions osseuses multiples (4)** en **hyposignal en pondération (3)** T1 **et prenant le produit de contraste (4)** après injection de gadolinium. La **vertèbre D4 (4)** est atteinte. Il existe une **épidurite (4)** associée en contact avec la moelle épinière à cet étage.

7°) Quelle est votre conclusion ? (10 points)

Compression médullaire (10)

DOSSIER N°42

M. K, 64 ans, consulte pour des troubles de la marche d'apparition rapide. Il vous raconte de plus qu'il présente depuis plusieurs semaines des difficultés pour uriner avec des mictions impérieuses de plus en plus fréquentes.

Ce patient n'a pas d'antécédent particulier.

L'examen clinique retrouve un déficit musculaire distal avec impossibilité de la marche sur les talons et sur la pointe des pieds. En revanche, la force musculaire proximale est conservée. Les réflexes ostéo-tendineux rotuliens et achilléens sont polycinétiques avec un signe de Babinski bilatéral. L'examen de la sensibilité vibratoire retrouve une disparition au niveau des 2 membres inférieurs et du bassin. Le sens de position des orteils n'est plus reconnu.

On constate un déficit net de la sensibilité superficielle et particulièrement la discrimination thermique au niveau des membres inférieurs. La limite supérieure de ce déficit se situe à droite comme à gauche à la hauteur de l'ombilic. A ce niveau, le patient ressent d'ailleurs spontanément une impression de ceinture trop serrée. L'examen neurologique ne retrouve pas d'autre anomalie.

1°) Quelle est la localisation anatomique de la lésion nerveuse ?

2°) Quel est le niveau de l'atteinte ?

3°) Quel est l'examen paraclinique à réaliser ? Quelles sont les précautions à prendre ? Que va-t-il rechercher ?

4°) Votre diagnostic est confirmé. Votre externe vous apporte le bilan biologique avec le diagnostic de myélome. Il a eu la veille une conférence d'internat de rhumatologie et il est très fier de son idée. Cependant, vous notez que la vitesse de sédimentation est normale. Il vous demande pourquoi. Que lui répondez-vous ?

5°) Comment allez-vous confirmer le diagnostic de votre externe ?

6°) Vous détectez une anémie sur la numération formule sanguine de ce patient. Quelles sont les explications possibles ?

7°) Au cours du suivi, la créatinine augmente. Donnez les principales causes d'insuffisance rénale au cours de cette pathologie.

8°) Le bilan biologique révèle une calcémie à 3,2 mmol/L. Quels sont les facteurs qui vous manquent pour établir le stade de cette maladie.

1°) Quelle est la localisation anatomique de la lésion nerveuse ? (8 points)

Atteinte médullaire (8):
Le babinski élimine une atteinte périphérique. Le niveau de l'atteinte bien délimité, sans atteinte faciale est peu évocateur d'une lésion cérébrale (tronc cérébral, encéphale, cervelet).

2°) Quel est le niveau de l'atteinte ? (8 points)

On peut le déterminer grâce à l'atteinte de l'ombilic. → lésion au **niveau de D 10 (8)**.

3°) Quel est l'examen paraclinique à réaliser ? Quelles sont les précautions à prendre ? Que va-t-il rechercher ? (21 points)

- **IRM médullaire (8)** avec des coupes sagittales.
- **Respect de l'axe tête-cou-moelle épinière (4)** du fait du risque de compression médullaire
- L'IRM va rechercher :
  - **Confirmation du diagnostic de compression médullaire (3)**
  - **Confirme le niveau de l'atteinte (3)**
  - **Recherche la cause (3)** : intramédullaire, extramédullaire, intradurale, extradurale

4°) Votre diagnostic est confirmé. Votre externe vous apporte le bilan biologique avec le diagnostic de myélome. Il a eu la veille une conférence d'internat de rhumatologie et il est très fier de son idée. Cependant, vous notez que la vitesse de sédimentation est normale. Il vous demande pourquoi. Que lui répondez-vous ? (12 points)

Les étiologies de myélome à vitesse de sédimentation normale sont :
- **Myélome à chaînes légères (4)**
- **Myélome non sécrétant (4)**
- **Myélome associé à une cryoglobulinémie (4)**

5°) Comment allez-vous confirmer le diagnostic de votre externe ? (14 points)

Myélogramme (8) qui mettra en évidence :
- **Moelle riche (2)**
- **Prolifération avec infiltrat plasmocytaire > 10% (2)** (*normale : < 5%*)
- **Caractère dystrophique (2)** des plasmocytes++

Si cet examen est normal, réaliser une biopsie ostéo-médullaire

6°) Vous détectez une anémie sur la numération formule sanguine de ce patient. Quelles sont les explications possibles ? (12 points)

- **Insuffisance médullaire (2)**
- **Hémodilution (2)**
- **Insuffisance rénale (2)**
- **Iatrogène (2)**
- **Déficit en EPO par Il-6 (2)**
- **Inflammation (2)**

7°) Au cours du suivi, la créatinine augmente. Donnez les principales causes d'insuffisance rénale au cours de cette pathologie. (19 points)

- **Obstructive** : **Lithiase calcique (2)** (macro-obstruction), **précipitation des chaînes légères (2)** (micro-obstacle)
- **Fonctionnelle : Déshydratation (2)** (hyperkalcémie) **Vasoconstriction (2)**
- **Glomérulaire** : **Maladie de Randall (2)** (chaîne légère κ), **Amylose AL (2)** (chaîne légère λ), **Cryoglobulinémie (2)**
- **Tubulaire** : **Syndrome de Fanconi (2)** (tubule proximal), **Nécrose tubulaire aiguë (1)**, Acidose tubulaire, diabète insipide (tubule distal), **injection de produit de contraste (1)** iodé
- **Interstitiel :** Infiltrat plasmocytaire, **Néphrocalcinose (1)**
- **Vasculaire** : Microangiopathie thrombotique

8°) Le bilan biologique révèle une calcémie à 3,2 mmol/L. Quels sont les facteurs qui vous manquent pour établir le stade de cette maladie ? (6 points)

Aucun, la calcémie suffit à classer le myélome en stade III (6)

Classification de Salmon et Durie :

STADE Masse tumorale	**STADE I** (<0, 6*10^12 /m^2)	**STADE II** (0, 6-1, 2*10^12/m^2)	**STADE III** (>1, 2*10^12/m^2)
IgG	<50 g/dL	*Ne*	> 70 g/dL
IgA	< 30 g/dL	*correspond*	> 50 g/dL
Hb	> 10 g/dL	*ni*	< 8, 5 g/dL
Lésions osseuses	Pas de lésions	*au stade I*	Au moins 3 atteintes
Protéinurie /24h	< 4 g/24h	*ni*	> 12 g/dL
Calcémie	< 3 mmol/L	*au*	> 3 mmol/L
Critères	Tous les critères présents	*stade II*	Un seul critère suffit

DOSSIER N°43

M. P. 55 ans est adressé aux urgences par son médecin traitant pour la découverte d'une insuffisance rénale à 289 µmol/L (créatinine à 85 µmol/L il y a 6 mois).

A l'examen, altération de l'état général, apyrexie, pression artérielle 140/70mmHg, fréquence cardiaque 92 /mn, pli cutané, douleur de la hanche droite pour laquelle il prend du Voltarène® depuis une semaine.

Le toucher rectal retrouve une prostate légèrement augmentée de volume, non douloureuse. Le reste de l'examen clinique est normal.

Bandelette urinaire : sang + protéines 0, leucocytes 0, nitrites 0, glucose +++.

Dans le sang : Na^+ = 135 mmol/L, K^+ = 3,4 mmol/L, bicarbonates = 18 mmol/L, Cl = 108 mmol/L, glycémie = 5,2 mmol/L, Ca^{2+} = 3,2 mmol/L, Phosphore = 1,05 mmol/L, protides 65 g/l, créatinémie = 289 µmol/L

1°) Quel premier examen effectuez-vous en urgence ? Que recherchez-vous ?

2°) Quel est le diagnostic le plus probable ?

3°) Quels examens indispensables demandez-vous ?

4°) Quels sont les principes de votre prise en charge les 24 premières heures ?

5°) Au cours de l'évolution, des dorsalgies apparaissent. Quelle est l'explication physiopathologique la plus probable ?

6°) Quels vont être les principes du traitement pour la pathologie de fond ?

7°) Quels sont les types, classes, et principaux effets indésirables des chimiothérapies dans le protocole VAD ?

1°) Quel premier examen effectuez-vous en urgence ? Que recherchez-vous ? (20 points)

Electrocardiogramme (8) car hypercalcémie.

Peut être **normal (2)** ou :
- **Tachycardie (2)**
- **Raccourcissement de l'espace QT (4)**
- **Trouble de conduction (2)**, BAV
- Trouble du rythme ventriculaire surtout (ESV, TV...)

L'échographie rénale est certes urgente, mais moins que l'ECG.

2°) Quel est le diagnostic le plus probable ? (8 points)

Myélome multiple (4) (responsable d'une hypercalcémie et d'une insuffisance rénale aiguë)

Stade 3 B (4) (Ca^{2+} > 3 mmol/L et insuffisance rénale)

Car douleurs osseuses + hypercalcémie + insuffisance rénale aiguë + syndrome de Fanconi
Probablement à chaîne légère (insuffisance rénale aiguë, absence de protéinurie à la bandelette urinaire)

3°) Quels examens indispensables demandez-vous ? (14 points)

- NFS, CRP, TP, TCA,
- **Ionogramme (2)** urinaire, ECBU
- **Electrophorèse (2) et immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires +++ (2), protéinurie des 24h (2)**
- Dosage pondéral des Immunoglobulines plasmatiques
- **Myélogramme (2)**
- **Radio de thorax (2), bassin de face, hanche droite de profil**
- **Echographie rénale (2)**
- Bilan osseux (selon les écoles) : hémisquelette, IRM rachidienne
- Groupe sanguin, Rhésus, RAI

PTH donc radiographies de principe. Les gaz du sang n'ont pas d'intérêt pour affirmer l'acidose

4°) Quels sont les principes de votre prise en charge les 24 premières heures ? (14 points)

- Hospitalisation, **urgence (2)**,
- Mise sous scope
- **Arrêt du Voltarène® +++ (2)**
- REHYDRATATION avec alcalinisation des urines
- **Biphosphonates en IV(Arédia®) (2)**
- +/- calcitonine
- **Corticothérapie après confirmation du diagnostic (2)** (efficace sur le rein myélomateux, +/- sur l'hypercalcémie)
- **Si besoin épuration extra-rénale (2)**
- **Surveillance (2)**

5°) Au cours de l'évolution, des dorsalgies apparaissent. Quelle est l'explication physiopathologique la plus probable ? (9 points)

Lyse osseuse (5) avec **tassements vertébraux (4)**, secondaire à l'hyperactivité osctéoclastiques par sécrétion de cytokines (OAF *–Ostéoclast Activating Factor-*, interleukine 6, TNF, ...) des plasmocytes tumoraux.

6°) Quels vont être les principes du traitement pour la pathologie de fond ? (12 points)

Prise en charge à 100% (2),
Soutien psychologique (2),
Traitement intensif **avec autogreffes de cellules souches périphériques (2)** après **polychimiothérapie VAD (2)** :

- **Vincristine** (*Onconvin® 0,4 mg/Kg/j IV de J1 à J4*),
- **Adriamycine** (*Adriablastine 9 mg/m²/j de J1 à J4*),
- **Dexaméthasone** (*20 mg matin et soir 3 cures de 4 jours*) pour 3 cures.

Prise en charge de la douleur : **Antalgiques majeurs (2)**, **Biphosphonates (2)**
Surveillance clinique et paraclinique.

7°) Quels sont les types, classes et principaux effets indésirables des chimiothérapies dans le protocole VAD ? (23 points)

Adriamycine (2) :
- Agent intercalant (Anthracycline)
- **Toxicité cardiaque aiguë (3)**
- Et chronique (dose dépendante)

Vincristine (2) :
- **Poison du fuseau (2)** (Alcaloïde de la pervenche)
- **Neuropathies (3)**
- Complications oculaires
- **Bronchospasme (3)**

Complications communes :
- Hématologique : **insuffisance médullaire (2)**, anémie, agranulocytose
- **Digestives (2)** : vomissements, diarrhées…
- **Alopécie (2)**
- Allergie
- Psychiatrie…

DOSSIER N°44

Une chimiothérapie première est décidée chez un patient atteint d'une maladie de Hodgkin. Le stade diagnostiqué était III B a.
Le protocole envisagé est ABVD.
Le bilan biologique est normal avant le traitement.
Ce patient de 45 ans n'a pas d'antécédent particulier.

1°) A quoi correspond le stade III B a ?

2°) Rappelez les différents composants de ce protocole.

3°) A quelle famille ces molécules appartiennent-elles ? Quel est brièvement leur mode d'action ?

4°) Quelles sont les principales complications de ces molécules ?

5°) Quel autre protocole classique peut-être proposé à ce patient dans le cadre de sa maladie de Hodgkin ?

6°) Quel est le pronostic de ce patient ?

1°) A quoi correspond le stade III B a ? (15 points)

- **III : atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique (5)**
- **B : présence d'au moins un des 3 signes cliniques d'évolutivité (5)**
- **a : moins de 2 signes biologiques d'activité (5)**

Rappel sur les signes d'évolutivité :

- Rappel des signes cliniques d'évolutivité :
  - Fièvre inexpliquée supérieure à 38°C depuis plus de 8 jours
  - Amaigrissement de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois
  - Sueurs nocturnes abondantes
- Rappel des signes biologiques d'évolutivité :
  - Hyperleucocytose avec polynucléose
  - VS>40 mm à la première heure (+++++)
  - Fibrinogène > 5 g/L
  - Anémie inflammatoire
  - Hyper α 2globuline > 8 g/L
  - Hyperβ globuline > 18 g/L

2°) Rappelez les différents composants de ce protocole. (16 points)

- **A : Adriablastine (doxorubicine) (4)**
- **B : Bléomycine (bléomycine) (4)**
- **V : Velbé (vinblastine) (4)**
- **D : Déticène (Dacarbazine) (4)**

3°) A quelle famille ces molécules appartiennent-elles ? Quel est brièvement leur mode d'action ? (28 points)

- A : Adriablastine (doxorubicine)
  - **Agent intercalant (3) (intercalage entre 2 paires de bases avec perturbation de la structure hélocoïdale de l'ADN (4)**, induction de coupures d'ADN, inhibiteur de la topo-isomérase II)
- B : Bléomycine (bléomycine)
  - **Agent scindant (3) (antibiotique fragmentant l'ADN(4))**
- V : Velbé (vinblastine)
  - **Poison du fuseau (3)** (agit au niveau du fuseau mitotique **en inhibant la polymérisation de la tubuline) (4)**
- D : Déticène (Dacarbazine)
  - **Agent alkylant (3) (formation de ponts chimiques entre 2 sites d'un même brin d'ADN ou de 2 brins d'ADN voisins (4).** La réplication de l'ADN est alors perturbée)

4°) Quelles sont les principales complications de ces molécules ? (20 points)

- Toxicité commune : hématologique, **digestive (2)** (vomissements en particulier la dacarbazine) et **cutanée (alopécie) (2)**
- Toxicité propre :
  - Adriamycine : **cardiaque (4)** chronique cumulative dose-dépendante au-delà de 500 mg/m^2.
  - Bléomycine : **toxicité pulmonaire (4)** à type de fibrose dose dépendante (au-delà de 300 mg/m^2.
  - Vinblastine : **toxicité neurologique périphérique (4)** (polynévrite), centrale (rarement) et neurovégétative.
  - Déticène : **anomalies du bilan hépatique (4)**, syndrome pseudo-grippal, cancers secondaires.

5°) Quel autre protocole classique peut-être proposé à ce patient dans le cadre de sa maladie de Hodgkin ? (11 points)

Protocole **MOPP (3)** :
- **Mechloréthamine IV (2)**
- **Vincristine (Oncovin) IV (2)**
- **Procarbazine (Natulan) per os (2)**
- **Prednisone (Cortancyl) per os (2)**

Pour les lymphomes de Hodgkin avancés, on peut proposer d'autres protocoles dont :
- Association MOPP-ABVD
- Association COPPP-ABVD (le méchloréthamine est remplacé par du cyclophosphamide)
- BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine et prednisone (à des doses standards ou augmentées). Ce traitement aurait de meilleurs résultats sur le contrôle tumoral et sur la survie que le protocole COPP-ABVD.

6°) Quel est le pronostic de ce patient ? (10 points)

- **Taux de rémission : environ 70% (5)**
- **Survie à 10 ans : 50-60% (5)**

DOSSIER N°45

Un traitement par interféron alpha est décidé chez un patient âgé de 27 ans.
Une leucémie myéloïde chronique a été diagnostiquée.
On ne note pas d'antécédent chez ce patient.

1°) Quelle contre-indication recherchez-vous avant d'instituer ce traitement ?

2°) Quelle est la dose usuelle utilisée ?

3°) Quel est le mécanisme d'action de cette molécule ?

4°) Quel type de réponse peut induire le traitement ?

5°) Quelles sont les principales complications de cette molécule ?

6°) Quelle est la surveillance de ce traitement ?

1°) Quelle contre-indication recherchez-vous avant d'instituer ce traitement ? (15 points)

Recherchez un antécédent psychiatrique grave (15) (risque suicidaire sous interféron).

2°) Quelle est la dose usuelle utilisée ? (18 points)

- **5 millions d'unités par jour/m^2 (8)** par jour **tous les jours (5) en sous-cutané (5).** Il est parfois associé avec de l'Aracytine.

3°) Quel est le mécanisme d'action de cette molécule ? (18 points)

- **Production de protéines antivirales (8)**
- **Inhibition de la croissance tumorale (8)**, perturbe les oncogènes, **propriété antiproliférative (2)**

4°) Quel type de réponse peut induire le traitement ? (12 points)

- **Rémission hématologique complète (6)**
- **Réponse cytogénétique (6)**

Rémission hématologique dans 70% des cas environ. Réponse cytogénétique dans 15 à 35% des cas.

5°) Quelles sont les principales complications de cette molécule ? (12 points)

- **Syndrome pseudo-grippal (8)**
- **Troubles digestifs (3) :**
  - Nausées
  - Vomissements
  - Elévation des transaminases
  - Anorexie
  - Vomissements
  - Troubles du transit
- **Troubles hématologiques (3) :**
  - Leucopénie notamment lymphopénie
  - Thrombopénie
- **Fatigue (4)**
- **Troubles cardiaques (3) :**
  - Hypotension
  - Arythmie
  - Infarctus du myocarde…
- Troubles neurologiques :
  - Somnolence
  - Paresthésies
  - Aphasie
  - Anxiété
  - Trémulations
  - Accès paranoïaque
  - **Risque suicidaire (2)**
  - Syndrome dépressif
- Troubles dermatologiques :
  - **Alopécie (2)**
  - Prurit
  - Sécheresse cutanée
  - Réaction urticarienne…
- Autres : hyponatrémie, hypoglycémie, baisse de la libido …

6°) Quelle est la surveillance de ce traitement ? (12 points)

- **NFS avant traitement puis tous les 15 jours (3)**
- **Ionogramme sanguin (3) et bilan hépatique (3)** tous les mois
- **ECG avant traitement puis une fois par mois (3)**

DOSSIER N°46

Une radiothérapie en mantelet est décidée chez une patiente de 25 ans porteuse d'une maladie de Hodgkin récemment diagnostiquée.

La maladie est localisée au médiastin. Mode de vie : sédentaire.

Signes généraux : aucun. Poids : 90 kg. Taille : 1 m 70. Tension artérielle : normale.

Antécédents chirugicaux : aucun
Antécédents médicaux : aucun.

Ionogramme sanguin normal.
VS : 15 mm à la première heure.
L'examen physique est normal.

1°) Quel est l'intérêt de la radiothérapie en cas de maladie de Hodgkin ?

2°) Quel est le volume cible à irradier ?

3°) Définissez le fractionnement et l'étalement en radiothérapie externe.

4°) Quelle est la dose en grays délivrée en cas de radiothérapie en mantelet dans une maladie de Hodgkin ?

5°) Citez les principales complications d'une radiothérapie en mantelet d'une maladie de Hodgkin.

6°) Quels sont les paramètres à prendre en compte pendant une radiothérapie ?

7°) Quels sont les paramètres qui déterminent la radiosensibilité des cellules ?

1°) Quel est l'intérêt de la radiothérapie en cas de maladie de Hodgkin ? (6 points)

Elle peut stériliser seule ou associée à la chimiothérapie la masse tumorale et donc guérir définitivement le malade (6). C'est une tumeur très radiosensible.

2°) Quel est le volume cible à irradier ? (6 points)

- Il comprend le **médiastin (2)**, le **cou (2)**, les **aisselles (2)** avec une protection de la moelle cervicale avec un cache.
- Les aires ganglionnaires cervico-sus-claviculaires, axillaires et médiastinales sont compris dans le champ d'irradiation.

3°) Définissez le fractionnement et l'étalement en radiothérapie externe. (20 points)

- Fractionnement : **nombre de séances nécessaires pour délivrer la dose totale ou la dose par séance (10)**
- **Etalement : durée totale de l'irradiation (10)** quel que soit le nombre de fractions c'est à dire par le nombre de jours écoulés entre la première et la dernière séance

4°) Quelle est la dose en grays délivrée en cas de radiothérapie en mantelet dans une maladie de Hodgkin ? (10 points)

- **40 grays à raison de 10 grays par semaine (10)**

5°) Citez les principales complications d'une radiothérapie en mantelet d'une maladie de Hodgkin. (25 points)

- Cutanée : **radiodermite (3)**
- Digestives : **œsophagite (3)**...
- **Myélosuppression (3)**
- Pulmonaires : **risque de fibrose pulmonaire (3)**
- Cardiaque et vasculaire : myocardite, atteinte vasculaire (sténose... exceptionnelle), péricardite
- Neurologique : **myélite transverse (3)**, plexopathies bracchiales
- Endocriniennes : **hypothyroïdie (3)**
- Tumeurs secondaires : sarcome de la parois thoracique, cancer du sein chez la femme...
- Ostéonécrose des têtes humérales, **ostéogénie (2)**, **fractures osseuses (2)**

6°) Quels sont les paramètres à prendre en compte pendant une radiothérapie ? (15 points)

L'étalement (5) qui correspond à la durée totale de la radiothérapie
Le fractionnement (5) qui correspond au nombre de séances.
La dose +++ (5) (totale, hebdomadaire, par fraction)

L'allongement de l'étalement protège les tissus à renouvellement rapide et diminue ainsi le nombre d'effets aigus. Mais il ne doit pas être trop long au risque d'être inefficace sur les tumeurs qui sont des tissus à renouvellement rapide.
Le fractionnement permet de protéger les tissus à renouvellement cellulaire long car ils possèdent une grande capacité à réparer les lésions cellulaires induites par les rayons.

7°) Quels sont les paramètres qui déterminent la radiosensibilité des cellules ? (18 points)

- **Oxygénation tissulaire (6)** *(en cas d'hypoxie cellulaire, le rendement est plus faible)*
- **Cycle cellulaire (6)** (*la période G2-M est la plus sensible, la phase S est la plus résistante)*
- **Radiosensibilité intrinsèque des cellules (6)** *(le lymphome est plus sensible que le glioblastome*)

DOSSIER N°47

Un homme de 65 ans est hospitalisé pour hématémèse importante.
Dans ses antécédents, on note un ulcère du bulbe duodénal connu et traité.
A l'examen on découvre un malade pâle, essoufflé, une tension artérielle à 170/100 mmHg et un pouls à 130/mn.
L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique de pointe.
Devant ce tableau d'anémie aiguë, vous décidez de transfuser ce patient.
Sa carte de groupe montre un résultat : A Rh+

1°) Quel examen demandez-vous à la banque de sang avant de transfuser le patient ?

2°) En fin de transfusion, le malade éprouve un grand frisson avec une température à 39,5°C, une tension artérielle à 13/8 mmHg et dans les 20 minutes qui suivent, la température revient à 37°C. Comment interprétez-vous cet incident ?

3°) Quel examen peut confirmer le diagnostic ?

4°) Comment éviter une récidive en cas de nouvelle transfusion ?

5°) Quelle attitude tenir en cas d'apparition brutale de lombalgies survenant pendant la transfusion avec sensation de chaleur au point d'injection ?

6°) Au bout de 18 heures, le malade n'a pas uriné. Quelle est votre attitude thérapeutique ?

7°) Quels sont les éléments du dossier transfusionnel ?

8°) Rappelez l'ensemble des signes de mauvaise tolérance d'une transfusion.

1°) Quel examen demandez-vous à la banque de sang avant de transfuser le patient ? (12 points)

Deuxième détermination du groupage ABO (4), Rhésus par 2 personnes différentes avec 2 méthodes différentes :

Méthode sérique mettant en évidence les anticorps anti-ABO

Méthode sanguine mettant en évidence les antigènes ABO

- Obligation de concordance des deux résultats.

Recherche d'agglutines irrégulières (4)

Mise en route d'un phénotype complet (4) : anticorps Kell, anti Lewis, Duffy, Kidd

Pas de communication du groupe par téléphone.

Vérification ultime du groupe avant transfusion au lit du malade.

2°) En fin de transfusion, le malade éprouve un grand frisson avec une température à 39,5°C une tension artérielle à 13/8 mmHg et dans les 20 minutes qui suivent la température revient à 37°C. Comment interprétez-vous cet incident ? (8 points)

Syndrome frisson – hyperthermie (4) de cause immunologique : **anticorps anti-HLA (4),** anti-leucoplaquettaires, anti-érythrocytes

3°) Quel examen peut confirmer le diagnostic ? (5 points)

Recherche d'anticorps anti-HLA ou anti-leucoplaquettaires (5) consignés sur la carte du malade, le traitement par association d'anti-histaminiques :

Polaramine® 1 amp IV directe plus ou moins associé à des corticoïdes Soludecradron® 1 amp à 4 mg en IV directe.

4°) Comment éviter une récidive en cas de nouvelle transfusion ? (12 points)

Prévention de ces accidents **par transfusion globulaire déleucoplaquettée (6)**

Sélection du donneur (6) compatible concernant les allo-immunisations HLA et leuco-plaquettaires

5°) Quelle attitude tenir en cas d'apparition brutale de lombalgies survenant pendant la transfusion avec sensation de chaleur au point d'injection ? (21 points)

On évoque une incompatibilité transfusionnelle ABO avec hémolyse.

- **Arrêt immédiat de la transfusion** (4) avec appréciation de la quantité de sang transfusé et conservation de la voie veineuse
- Examen clinique : pouls, tension artérielle, urines…
- **Traitement d'un éventuel choc (4)**
- Vérification de l'identité du malade, de son groupe et celui des poches de sang (3)
- Affirmer l'hémolyse
- **Test de Coombs direct (4)**
- Dosage de la bilirubine, LDH, de **l'haptoglobuline (2)**, urée, **créatinine (2)**, ionogramme sanguin, hémostase, TP, TCA
- **Revérifier le groupe du patient et du reliquat de la poche (2)**
- Surveillance, pouls, tension artérielle, diurèse horaire, coloration des urines

6°) Au bout de 18 heures, le malade n'a pas uriné. Quelle attitude thérapeutique ? (12 points)

- **Vérifier la fonction rénale (2)** (urée, créatinine)
- S'il n'y a pas d'atteinte hémodynamique, il faut suspecter l'insuffisance rénale aiguë par l'hémolyse avec **nécrose tubulaire (2)**
- Pratiquer un **test de relance de la diurèse par furosémide (Lasilix® IV) (4)**
- Si échec du Lasilix®, **indication d'une hémodialyse en urgence (4)**
- Surveillance clinique et biologique

7°) Quels sont les éléments du dossier transfusionnel ? (18 points)

Il est obligatoire et fait partie intégrante du dossier médical.

Il contient :

- **Résultats des examens d'immuno-hématologie érythrocytaire et leucoblastorachie (3)**
- **Copie des prescriptions de produits sanguins labiles (3)**
- **Les borderaux de livraison des produits (3)**
- **Les fiches de traçabilités des produits sanguins transfusés (3)**
- **Les sérologies pré et post- transfusionnelles, si elles ont été réalisées (3)**
- **Une copie des fiches d'incidents transfusionnels (3)**
- **Une copie de l'information délivrée au patient (3)**

8°) Rappelez l'ensemble des signes de mauvaise tolérance d'une transfusion. (12 points)

- **Hyperthermie (2)** avec ou sans frissons, **agitation (1)**, sensation de chaleur
- **Douleurs osseuses (2)**, surtout thoraciques
- **Hypotension (2)**, voire collapsus, et plus rarement hypertension
- **Nausées et/ou vomissements (2)**, bouffées de chaleur
- Dyspnée, pâleur, **sensation de prurit ou d'urticaire (1)**
- Saignements, en particulier aux points d'injection
- **Hémoglobinurie (1)**
- Tachycardie
- Au bloc opératoire : choc hémodynamique, syndrome hémorragique

DOSSIER N°48

Mme C., 32 ans, a accouché ce jour de son 3ème enfant. En post-partum, elle a déclaré une hémorragie de la délivrance dont le traitement a été difficilement effectué en salle de naissances. La perte sanguine a été importante et l'hémoglobine est à 8 g/dL. On décide de transfuser sans délai 2 culots globulaires à la patiente.

1°) Quelles sont les causes les plus fréquentes d'hémorragie de la délivrance ?

2°) Quel est le chiffre d'hémoglobine attendu après la transfusion ?

3°) Vous êtes appelé 10 minutes après le début d'administration du 1er culot, car la patiente se plaint d'une dyspnée. Quels sont les diagnostics que vous évoquez sur le trajet vers la salle de travail avant même d'avoir examiné la patiente ?

4°) Il s'avère que la température est élevée ; la patiente a des frissons. Quels sont maintenant les diagnostics à envisager ?

5°) L'enquête révèle l'absence d'erreur de compatibilité, tandis que s'installe un état de choc. Quel est votre diagnostic final et quels sont les signes cliniques supplémentaires à rechercher en sa faveur ?

6°) Quelle est la conduite à tenir ?

7°) Quelle est la cause la plus fréquente du tableau présenté par la patiente ?

8°) L'épisode résolu, la patiente sort après quelques jours d'hospitalisation. Devez-vous la soumettre à une surveillance particulière ? (Justifiez)

9°) Quels sont les délais de validité des RAI avant une transfusion ?

10°) Comment se déroulera la déclaration de cet incident de transfusion ?

1°) Quelles sont les causes les plus fréquentes d'hémorragie de la délivrance ? (8 points)

- **Rétention placentaire (4)**
- **Atonie utérine (4)**

2°) Quel est le chiffre d'hémoglobine attendu après la transfusion ? (5 points)

10 g/dL (5)

Chaque culot contient : ~~40~~ 50 g d'Hémoglobine, un hématocrite aux environs de : ~~50-70%~~ 60-80%. Le volume est d'environ 250 mL (≈250 c.c)

Un culot globulaire augmente d'1 point l'hémoglobine du malade et de 2% son hématocrite. (1,2 g/dL)

3°) Vous êtes appelé 10 minutes après le début d'administration du 1er culot, car la patiente se plaint d'une dyspnée. Quels sont les diagnostics que vous évoquez sur le trajet vers la salle de travail avant même d'avoir examiné la patiente ? (15 points)

- **Récidive hémorragique (5)**
- **Accident transfusionnel à type de surcharge circulatoire** (5) (avec sub-OAP ou OAP)
- **Etat de choc (5)** (quelle qu'en soit la cause)

4°) Il s'avère que la température est élevée ; la patiente a des frissons. Quels sont maintenant les diagnostics à envisager ? (12 points)

- **Choc endotoxinique et/ou septique (3)**
- **Accident d'incompatibilité ABO (3)**
- Allo-immunisation anti-érythrocytaire HLA ou leucoplaquettaire **(3)** (antécédent de 2 grossesses)
- Incident bénin type frissons-hyperthermie isolé (diagnostic d'élimination est peu probable ici car la dyspnée y est très inhabituelle)

5°) L'enquête révèle l'absence d'erreur de compatibilité, tandis que s'installe un état de choc. Quel est votre diagnostic final et quels sont les signes cliniques supplémentaires à rechercher en sa faveur ? (8 points)

- **Choc septique/endoctrineuse (4)**
- Cherchez des signes **digestifs très évocateurs : vomissements, diarrhées, douleurs abdominales (4)**

6°) Quelle est la conduite à tenir ? (17 points)

URGENCE (2)

Arrêt immédiat de la transfusion (2)

Garder la voie d'abord et **pose d'une autre voie d'abord veineuse périphérique de bon calibre (2)**

Réanimation (2) maternelle

Prélèvement bactériologique (1) de la poche, **hémocultures (1)**, **chercher des endotoxines dans les poches (1)**. Prévenir le laboratoire de bactériologie.

Antibiothérapie à large spectre (2), **intra-veineuse (1)**, synergique, **probabiliste (1),** secondairement adaptée à l'antibiogramme, active contre les agents nosocomiaux : type Tazocilline® - Amiklin® ou Tazocilline® - Ciflox® (peu active de toute façon car il s'agit le plus souvent d'un choc endotoxinique)

Alerter l'hémovigilance (2)

Surveillance

7°) Quelle est la cause la plus fréquente du tableau présenté par la patiente ? (10 points)

Contamination bactérienne au moment du don (10) (Bacille Gram Négatif+++ et en particulier Yersinia). enterocolitica | Yersinia peut se multiplier à +4°C dans les culots globulaires. le donneur a pu se contaminer par ingestion alimentaire (surgelés)

8°) L'épisode résolu, la patiente sort après quelques jours d'hospitalisation. Devez-vous la soumettre à une surveillance particulière ? (Justifiez) (11 points)

OUI (3)

Après avoir donné au malade un document précisant la date, le type, le nombre d'unités reçues et les circonstances.

Toute personne transfusée doit bénéficier **d'un contrôle sérologique viral 3 mois plus tard (5) : VIH, VHB (Ac-HBc et Ag HBs), VHC, ALAT (3)** (médico-légal !!!)

9°) Quels sont les délais de validité des RAI avant une transfusion ? (6 points)

Contexte	Délai des RAI
Pas d'ATCD de transfusion ou de grossesse les 6 derniers mois	**3 semaines (2)**
Transfusion ou grossesse entre 1 et 6 mois	**3 jours (2)**
Transfusion il y a moins d'un mois Grossesse en cours	**24 heures (2)**

Si le patient a des RAI +

→ détermination des phénotypes érythrocytaires de la poche Rh (c, C, e, E) et Kell, le phénotype est étendu si au moins un autre Ag érythrocytaire.

→ épreuve de compatibilité au laboratoire entre sang du receveur et sang de la poche, délai de validité : 3 jours ou 1 jour si transfusion récente.

Après une transfusion, il faut refaire des RAI au 15ème jour.

10°) Comment se déroulera la déclaration de cet incident de transfusion ? (8 points)

En France, cette déclaration est **obligatoire (1).**

Dans les 8 heures (1) qui suivent le signalement de l'incident transfusionnel **par le médecin ou l'infirmier (1)**, le correspondant local de l'établissement de santé et celui de l'établissement de transfusion sanguine doivent être avertis.
Ensemble, **ils rédigent une fiche d'incident transfusionnel (FIT) (1).**
Elle est envoyée au **coordinateur régional d'hémovigilance (1), à l'ASSFaPS (1) et à l'EFS (1).**
Ce document servira de base pour les analyses.

Après traitement informatique, ces données viennent compléter la base de données nationale informatisée de l'hémovigilance appelée le **GIFIT (gestion informatisée de la fiche d'incident transfusionnel) (1).**

DOSSIER N°49

Mme X, 32 ans, vous consulte pour une douleur à la jambe apparue ce matin. L'anamnèse retrouve la notion d'un trajet en voiture prolongé la veille. Elle vous avoue d'ailleurs qu'elle craint une phlébite car sa mère en a déjà eu "et que ça ressemblait à ça".

Le reste de l'interrogatoire ne retrouve rien de particulier. A l'examen, les signes de thrombose veineuse surale sont évidents. On note une éruption érythémateuse du visage, discrète, légèrement squameuse pour laquelle sa meilleure amie lui a dit que c'était de la dermite séborrhéique. Vous demandez un écho-doppler des membres inférieurs en urgence qui confirme la phlébite.

1°) Quel signe pathognomonique a été retrouvé ? Quelles sont les 2 principales complications de la phlébite et comment les rechercher cliniquement ?

2°) Quelle est la conduite à tenir pour les prochains jours ?

3°) Réalisez-vous un bilan complémentaire chez cette patiente jeune (en-dehors du bilan préthérapeutique) ? Si oui, lequel, et justifiez.

4°) Votre bilan retrouve un déficit en protéines C. Quelles sont les causes possibles et quelle est la plus probable ?

5°) Cela modifie-t-il votre traitement spécifique de la phlébite ? Expliquez.

6°) Quelle est la prise en charge au long cours ?

7°) Elle revient 3 ans plus tard avec le même tableau, mais de l'autre côté. Votre traitement est mis rapidement en route, mais quelle est la conséquence majeure de ce 2ème épisode ?

8°) Elle vient vous voir 18 mois après avec cette fois-ci des douleurs abdominales en fosse iliaque gauche. Elle décrit des paresthésies de la cuisse gauche. Votre examen clinique retrouve une ecchymose du flan gauche. Quel est votre diagnostic et comment le confirmer ?

9°) A quelle complication spécifique est exposée cette patiente si un traitement au long cours est décidé ? Quelle est alors la biologie ?

1°) Quel signe pathognomonique a été retrouvé ? Quelles sont les 2 principales complications de la phlébite et comment les rechercher cliniquement ? (9 points)

a) **Incompressibilité de la veine sous la sonde** (3) (ou compressibilité partielle)

C'est le seul critère diagnostique validé. Les anomalies de flux n'ont aucune valeur.

b) **Embolie pulmonaire (3)** : douleur thoracique, dyspnée, tachycardie, crachat hémoptoïque, toux, fébricule.
Maladie post-phlébitique (3) : fatigabilité, lourdeur des jambes, œdèmes, vespéraux puis permanent, varices, troubles trophiques

2°) Quelle est la conduite à tenir pour les prochains jours ? (10 points)

Mesures générales :

- **Repos au lit au début (2)**
- **Contention élastique (2)** dès le lever
- **Arrêt de toute pilule contraceptive (2)** (mais contraception souhaitable +++)
- **Traitement anticoagulant HBPM (2)** à dose efficace avec relais AVK précoce

Surveillance des plaquettes (2), de l'activité anti-Xa, puis INR

3°) Réalisez-vous un bilan complémentaire chez cette patiente jeune (en-dehors du bilan préthérapeutique) ? Si oui, lequel et justifiez. (17 points)

OUI (2)
On réalise un bilan à la recherche d'une **thrombophilie (2)** :
Mutations du facteur V de Leyden (2), de la prothrombine (2),
Dosages de l'antithrombine 3 (2), des protéines C et S (2)
Recherche **d'anticorps coagulants circulants (2)**

Car patiente **jeune (1), antécédent familial de phlébite (1).** De plus, l'éruption érythémateuse du visage fait évoquer un lupus et doit faire rechercher un **syndrome des anti-phospholipides secondaire (1).**

4°) Votre bilan retrouve un déficit en protéines C. Quelles sont les causes possibles et quelle est la plus probable ? (9 points)

Causes possibles :

- Déficit acquis : **insuffisance hépatique (2), prise d'AVK (2), coagulation intravasculaire disséminée (2)**
- **Déficit constitutionnel : cause la plus probable (3)**

5°) Cela modifie-t-il votre traitement spécifique de la phlébite ? Expliquez. (6 points)

> **Oui** (2)
>
> **L'anticoagulation orale doit être poursuivie au moins 6 mois** (4) (et non pas 3) et être évaluée à ce terme (avant de décider sa reconduite pour 6 mois supplémentaires).

6°) Quelle est la prise en charge au long cours ? (9 points)

> **Peser la balance bénéfice-risque pour décider ou pas d'une anticoagulation à vie** (3).
>
> **Dans tous les cas, traitement prophylactique si situation à risque (2).**
>
> **Contre-indication à vie aux œstroprogestatifs** (2)
> **Consulter avant désir de grossesse pour prise en charge spécifique** (2)

7°) Elle revient 3 ans plus tard avec le même tableau, mais de l'autre côté. Votre traitement est mis rapidement en route, mais quelle est la conséquence majeure de ce 2ème épisode ? (10 points)

> **L'anticoagulation orale doit être poursuivie A VIE (10).**

8°) Elle vient vous voir 18 mois après avec cette fois-ci des douleurs abdominales en fosse iliaque gauche. Elle décrit des paresthésies de la cuisse gauche. Votre examen clinique retrouve une ecchymose du flan gauche. Quel est votre diagnostic et comment le confirmer ? (12 points)

> **Accident des anticoagulants** (3) : **hématome du psoas gauche (3)** avec **compression du nerf crural gauche** (2).
>
> **Echographie abdominale voire scanner abdominal** (4)

9°) A quelle complication spécifique est exposée cette patiente si un traitement au long cours est décidé ? Quelle est alors la biologie ? (18 points)

> **La nécrose cutanée** (6) :
>
> Rares mais graves chez les patients ayant un déficit constitutionnel en protéine C sous AVK.
> Elle survient dans les 5 premiers jours de traitement alors que l'anticoagulation n'est pas encore efficace.
> Elles sont situées sur la partie haute du tronc et sur les extrémités.
> La biologie met en évidence une **chute du facteur VII (3)** et de **la protéine C (3)** alors que le **II, IX et le X sont encore normaux (6).**

DOSSIER N°50

M. K., 37 ans, consulte aux urgences pour une rupture probable du tendon d'Achille. Au cours d'un match de tennis contre un ami cardiologue, il a senti une violente douleur de la cheville en arrière lors d'un service.

Son ami a diagnostiqué une entorse du ligament latéral de la cheville, mais devant l'impossibilité d'étendre le pied, votre externe a redressé le diagnostic.

1°) Rappelez l'anatomie de ces 2 éléments de la cheville.

2°) Quels sont les arguments cliniques et paracliniques qui peuvent vous aider dans votre diagnostic de rupture du tendon d'Achille ?

3°) Quels sont les différents traitements possibles avec leurs complications ?

4°) Un traitement chirurgical est décidé. L'interne se pique le doigt avec une des alènes. Quelle est la conduite à adopter immédiatement ?

5°) Quels sont les taux de transmissions des principaux virus en cas d'accident d'exposition au sang ?

6°) Quels sont les principaux facteurs qui majorent les risques de transmission du VIH ?

7°) Quel bilan est à réaliser ?

8°) Quelles sont les modalités du traitement prophylactique contre l'infection par le VIH en cas d'accident d'exposition au sang ?

9°) Finalement, un traitement antirétroviral est débuté car à l'interrogatoire, vous découvrez que le malade est homosexuel et qu'il prend de l'héroïne « de temps en temps ». Que va devoir faire l'interne durant les prochaines semaines ?

10°) Quelles sont les mesures principales qui visent à limiter le risque d'accident d'exposition au sang ?

1°) Rappelez l'anatomie de ces 2 éléments de la cheville. (12 points)

Ligament latéral externe :

Il **s'insère sur la malléole externe (2)** d'où partent 3 faisceaux :

- **antérieur : péronéo-astragalien (2)**, oblique en bas et en avant
- **moyen : péronéo-calcanéen (2)**, vertical
- **postérieur : péronéo-astragalien (2)**, oblique en bas et en arrière

Tendon d'Achille :

C'est le tendon le plus gros de l'organisme.

Il provient de la fusion des tendons du muscle soléaire (en profondeur) et des **jumeaux (2)** (en superficie). Quand un muscle plantaire grêle existe, il le rejoint sur son bord interne. Il se dirige par la suite en bas. **Terminaison sur la portion la plus basse de la face postérieure du calcanéum (2).**

2°) Quels sont les arguments cliniques et paracliniques qui peuvent vous aider dans votre diagnostic de rupture du tendon d'Achille ? (7 points)

Histoire de la maladie :

- **Mécanisme en flexion extrême et brutale (1), sensation de craquement (1)** violent
- **Impossibilité d'étendre le pied (1)**, de marcher en s'appuyant sur la totalité du pied
- **Prise de Fluoroquinolone (1)** (15/100000).

Inspection :

- Hématome, **tuméfaction en regard du tendon d'Achille (1)**, on peut voir une dépression au niveau de la rupture.

Palpation :

- **Dépression douloureuse sur le trajet du tendon (1)**. Il faut préciser la longueur totale du tendon et la position de la rupture par rapport au calcanéum.
- **Manœuvre de Thompson (1)** : le patient est mis en décubitus ventral, la contraction du triceps par la main de l'examinateur ne provoque pas d'extension passive du pied.

L'examen clinique est complet afin de rechercher d'autres lésions.

Examens paracliniques :

- **Echographie du tendon d'Achille (1)** : confirme le diagnostic (qui est clinique), précise l'endroit précis de la rupture et l'état du tendon
- Radiographies de la jambe en cas de doute sur une fracture.

3°) Quels sont les différents traitements possibles avec leurs complications ? (10 points)

Traitement orthopédique (2) :

- immobilisation 4 semaines avec le pied en équin, puis 4 semaines avec une botte plâtrée pied proche de l'angle droit. Port d'une talonnette pendant 1 mois. Rééduction post-immobilisation.

Inconvénients : **Traitement long (1)**, avec **des récidives fréquentes (1)** (le risque de rupture itérative dans les 2 mois est de 12%), rééducation longue, **complication de l'immobilisation plâtrée (1)**, des héparines de bas poids moléculaires.

Traitement chirurgical :

- Soit à ciel ouvert : **suture tendineuse (2)**, voire plastie avec le tendon du soléaire. Pour certains, immobilisation pendant 6 semaines, sinon mobilisation précoce.
- **Soit par voie percutanée (2)** : Ténorraphie (Ténofix®), immobilisation en équin pour 4 semaines.

Inconvénients : **risque de complications cutanées (1)** : (désunion, infection, nécrose cutanée) → surtout pour la chirurgie à ciel ouvert).
Complication de l'immobilisation, rupture itérative (moins fréquente).

4°) Un traitement chirurgical est décidé. L'interne se pique le doigt avec une des alènes. Quelle est la conduite à adopter immédiatement ? (8 points)

- **Ne pas faire saigner +++ (2)**
- **Nettoyer : savon et eau (2)**
- Rincer
- **Désinfecter avec un antiseptique : Dakin +++ ou Alcool 70° ou Bétadine jaune (2)**
- Au moins 5 minutes
- (En cas de projection sur les muqueuses ou sur les yeux : rinçage au sérum physiologique au moins 5 minutes)
- **Notification de l'accident exposant au sang dans le cahier d'infirmerie du bloc (2)**

5°) Quels sont les taux de transmissions des principaux virus en cas d'accident d'exposition au sang ? (9 points)

- **VIH : 0,3% (3)**→ en l'absence de traitement prophylactique
- **VHC : 3% (3)**
- **VHB : 30% (3)**→ en l'absence de vaccination préalable

6°) Quels sont les principaux facteurs qui majorent les risques de transmission du VIH ? (10 points)

- **Blessure profonde (2)**
- **Pas de port de gants ou port d'une paire unique (2)** (le mieux est une double paire de gants changée régulièrement)
- **Aiguille creuse utilisée en IV ou intra-artériel (2)**
- **Patient source avec une charge virale élevée (2)**
- **Pas de prophylaxie antirétrovirale (2)** (elle diminue le risque d'un facteur 5)

- En cas de rapport sexuel non protégé, le risque dépend également de l'acte (rapport anal réceptif beaucoup plus à risque qu'un rapport oral insertif), l'existence d'un saignement...
- Pour la toxicomanie, le risque dépend également du type de seringue, de l'ordre de passage (le premier à se shooter a moins de risque que le 18ème avec la même seringue), la toxicomanie en groupe, le type de préparation de la drogue...

7°) Quel bilan est à réaliser ? (15 points)

- **En urgence (2)**

- Chez le malade le plus vite possible avec son [**accord ++ (2)** (à faire consigner par écrit)]
- Et chez l'interne (avec son accord également) (une semaine de délai) :

- VIH : **Sérologies VIH1 et VIH2 (2) (test rapide) (1)**
- VHB : **Ac anti-HBs (2)** pour l'interne, **Ag HBs et Ac anti-HBc pour le malade (2)**
- VHC : **sérologie VHC (2)**
- Et transaminases **ALAT et ASAT pour l'interne (2)**

- Un tube est conservé pour examens éventuels (sérothèque)

Les Ac anti-HBc ont un intérêt, car ils sont positifs au moment où les Ag-HBs ont disparu et les Ac anti-HBs apparaissent. Ils mettent donc en évidence une infection récente.

8°) Quelles sont les modalités du traitement prophylactique contre l'infection par le VIH en cas d'accident d'exposition au sang ? Dans quels cas traite-t-on les sujets exposés ? (12 points)

- Pris en charge : Exonération du ticket modérateur avec tiers payant
- Il doit être pris **dans les 2 heures qui suivent l'AES (2)**. Mais peut être prescrit jusqu'à 48 heures après le contact
- Il sera **poursuivi ou arrêté à la consultation obligatoire à 48 heures avec le médecin référent (2)**
- Pour une durée **d'un mois (1)**
- Avec une **surveillance régulière clinico-biologique (1)**
- Son indication dépend surtout de la nature de l'exposition (massive, intermédiaire, minime) bien plus que du statut du malade (SIDA, VIH+, indéterminé)

Indications du traitement :

Si patient VIH + :

Risque	Patient SIDA/ Charge virale élevée	Charge Virale basse
Important	**traitement +++ (1)**	**traitement +++ (1)**
Moyen	**traitement +++ (1)**	**traitement possible (1)**
Faible	**traitement possible (1)**	traitement non recommandé

Si patient VIH - → juste surveillance sérologique

Si patient inconnu, refus de la sérologie, → **traitement selon le type d'exposition, clinique du patient, arguments épidémiologiques (1)...**

9°) Finalement, un traitement antirétroviral est débuté car à l'interrogatoire, vous découvrez que le malade est homosexuel et qu'il prend de l'héroïne « de temps en temps ». Que va devoir faire l'interne les prochaines semaines ? (5 points)

- Prise du traitement dans les 2 heures (aux services des urgences de l'hôpital le plus souvent)
- Dans les 24 heures : **déclaration de l'accident de travail (1)**
- Dans les 48 heures : **déclaration à la médecine du travail (1)** ainsi qu'à la direction des ressources humaines et consultation avec le médecin référent.
- **Consultations régulières (1)** (J15 et J30) pour la tolérance du traitement (clinique et biologique (NFS, transaminases)
- **Contrôles sérologiques réguliers pendant 6 mois (1)** (en médecine du travail)
- **Rapports sexuels protégés (1)** en attendant les résultats définitifs (au moins un mois).

10°) Quelles sont les mesures principales qui visent à limiter le risque d'accident d'exposition au sang ? (10 points)

Respects des précautions standards :

- **Port de deux paires de gants** (1), **lunettes protectrices** (1), lavage des mains, précaution lors de la manipulation d'objets potentiellement contaminés, **ne pas recapuchoner les aiguilles** (1), utilisations de conteneurs spéciaux, **élimination immédiate des objets souillés par du sang** (1), aiguilles mousses pour les plans profonds, **ne pas utiliser d'aiguilles droites** (1)

Mise à disposition du personnel de **dispositifs sécurisés** (2)

Surveillance par la médecine du travail, le CLIN (1) (formation des soignants, élaboration de protocoles)

Vaccination contre l'hépatite B (2)

Désinfection des plaies avec un désinfectant

10 DOSSIERS TRANSVERSAUX

DOSSIER N°1

Mlle J. âgée de 35 ans, aide-soignante, consulte ce jour pour une dyspnée d'effort. Lors de l'examen clinique, vous constatez effectivement un souffle systolique associé à une tachycardie à 110 battements par minute. Le reste de l'examen clinique est normal.
La tension artérielle est stable à 120/70 mmHg.
On note dans ses antécédents une extraction dentaire le mois dernier pour un problème de gingivopathie. Elle vient d'avoir 3 grossesses rapprochées.

On pratique une prise de sang montrant :

- **Un taux d'hémoglobine à 9 g/dL, un taux de VGM à 70 μ^3.**
- **Plaquettes à 550000/mm^3.**
- **Globules blancs à 7000/mm^3.**

1°) Devant un souffle systolique et dans ce contexte, quel est l'élément fondamental clinique à rechercher ?

2°) Quelles sont les grandes causes à évoquer devant une anémie microcytaire ?

3°) Quels sont les examens paracliniques permettant de faire le diagnostic d'une anémie par carence martiale et quel en est le résultat ?

4°) Citez les 2 principales causes d'anémie par carence martiale ?

5°) Devant ce tableau clinique, quelle est la première hypothèse à évoquer ?

6°) Quel est le traitement qu'il faut instituer ? Quelle en est sa surveillance et quels sont les critères d'inefficacité ?

7°) Au bout de 2 mois de traitement bien conduit, il persiste toujours une anémie microcytaire. Quelles sont les 2 hypothèses diagnostiques à évoquer ?

8°) L'examen gynécologique apparaît normal. Pas d'anomalie non plus au niveau de l'appareil digestif. A l'examen clinique vous constatez des cicatrices en particulier au niveau abdominal et au niveau des bras. Quel syndrome redoutez-vous ?

1°) Devant un souffle systolique et dans ce contexte, quel est l'élément fondamental clinique à rechercher ? (10 points)

Il faut rechercher de **la température (5)** car devant l'association fièvre + souffle dans un contexte de porte d'entrée dentaire, il faut d'urgence, éliminer une **endocardite (5).**

« TOUT SOUFFLE CARDIAQUE FÉBRILE EST UNE ENDOCARDITE avant preuve du contraire »

2°) Quelles sont les grandes causes à évoquer devant une anémie microcytaire ? (20 points)

- La cause la plus fréquente est une **anémie par carence martiale (5)** (carence en fer)
- De façon moins fréquente, **anémie inflammatoire (5)**

Des formes plus rares avec en particulier certaines formes de **thalassémies (4). Intoxication au plomb (3)** et **anémies sidéroblastiques (3).**

3°) Quels sont les examens paracliniques permettant de faire le diagnostic d'une anémie par carence martiale et quel en est le résultat ? (12 points)

Il faut doser la sidéré mie (3) et la **capacité totale de fixation (3).**

S'il s'agit d'une anémie par **carence martiale, il y a une baisse de la sidérémie (3)** et une **augmentation de la capacité totale de fixation (3)**

Si ces données sont perturbées, d'après les règles RMO il n'y a pas lieu de doser la ferritinémie correspondant à la réserve de fer.

4°) Citez les 2 principales causes d'anémie par carence martiale ? (12 points)

Il faut évoquer des saignements chroniques avec :

- **Les pathologies digestives (5)** (que ce soit au niveau de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle, du colon, du rectum)
- **Les pathologies gynécologiques (5)** (fibrome, stérilet, troubles des règles, cancer gynécologique, etc.)

5°) Devant ce tableau clinique, quelle est la 1ère hypothèse à évoquer ? (10 points)

Il faut évoquer une **carence martiale liée aux grossesses rapprochées (10)**.
A l'interrogatoire, il faut retrouver s'il y a oui ou non une supplémentation en fer en fin de grossesse.

6°) Quel est le traitement qu'il faut instituer ? Quels sont les troubles secondaires au traitement qui peuvent survenir ? (11 points)

Traitement ambulatoire :
- Il faut instituer un **traitement par du fer per os : Fumafer® ou Ferrograd®** (4). 1cp 3 fois par jour avant les repas (au mieux) **: posologie de 200 mg par jour (3)**
Le traitement doit être réalisé pour un mois renouvelé ~~2~~ 3 fois. } au total 4 mois

Effets indésirables possibles : douleurs abdominales
- **Troubles digestifs (2)**, diarrhées, constipation, **selles noires (2)**

Surveillance clinique et biologique

7°) Au bout de 2 mois de traitement bien conduit, il persiste toujours une anémie microcytaire. Quelles sont les hypothèses diagnostiques à évoquer ? (12 points)

- **Mauvaise observance médicamenteuse (3)** du traitement par Fumafer®
- **Carence mixte (3)**
- **Une autre cause de perte de fer non détectée (3)** digestif, gynéco...
- **Erreur diagnostique (3)** : anémie inflammatoire, thalassémie ; on peut faire un WEBER isotopique : marquage isotopique des hématies et recueil des selles sur 3 jours permettant d'évaluer une éventuelle perte sanguine digestive (si un saignement actif existe, on poursuit les explorations du grêle par un entéroscanner et une entéroscopie)

8°) L'examen gynécologique apparaît normal. Pas d'anomalie aussi au niveau de l'appareil digestif. A l'examen clinique vous constatez des cicatrices en particulier au niveau abdominal et au niveau des bras. Quel syndrome redoutez-vous ? (13 points)

Il faut redouter un syndrome psychiatrique appelé syndrome de **Lasthénie de FERJOL** (13) lié à des saignements volontaires

DOSSIER N°2

Une femme âgée de 35 ans vous consulte pour perte de poids récente alors que son alimentation n'a pas changé fondamentalement. De plus, elle se plaint de troubles du sommeil car elle ressent pendant toute la nuit des oppressions thoraciques. Son mari la trouve de plus en plus nerveuse et irritable. Elle se plaint aussi de troubles du transit avec diarrhées. A l'examen clinique, vous trouvez une tension artérielle normale mais un pouls rapide et régulier.
Pas d'anomalie lors de l'examen abdomino-pelvien.
La palpation du cou fait suspecter une tuméfaction médiane, pas de ganglions cervicaux.
L'auscultation carotidienne retrouve une hyperpulsatilité. Les mains sont chaudes avec tremblements lors des yeux fermés et les bras tendus.
On est surpris par une exophtalmie bilatérale (d'après l'interrogatoire, la patiente se plaint de picotement des yeux depuis quelques mois). La malade nous apporte une prise de sang qui objective une hypocholestérolémie.

1°) Quel type de dysfonctionnement endocrinien suspectez-vous ? Comment le confirmez-vous ?

2°) Quelle cause précise suspectez-vous face à ce dysfonctionnement ? Quel examen paraclinique pourra apporter une argumentation supplémentaire ?

3°) Vous décidez de traiter la malade par traitement médicamenteux. 15 jours après la prise de médicaments, la malade vous appelle en urgence parce qu'elle se sent mal avec une fièvre à 40°C. Il n'y a apparemment pas de porte d'entrée infectieuse ORL, ni pulmonaire. Vous pratiquez une prise de sang montrant un taux de polynucléaires neutrophiles à 600 par mm^3, les globules rouges sont normaux, les plaquettes sont normales. Que suspectez-vous ?

4°) Quelle est la physiopathologie de cette atteinte hématologique ?

5°) Quelle est la principale attitude thérapeutique à avoir en urgence ?

6°) Quel est le principal risque que l'on redoute face à cette atteinte hématologique ?

7°) Quelle est l'évolution à long terme habituelle de cette affection hématologique ?

8°) Face à ce phénomène hématologique, il persiste toujours un dysfonctionnement de la glande. Quelle est l'attitude thérapeutique à discuter devant cette femme jeune allergique au Néomercazole ?

1°) Quel type de dysfonctionnement endocrinien suspectez-vous ? Comment le confirmez-vous ? (14 points)

Il s'agit vraisemblablement d'une **hyperthyroïdie (8)** devant argumentation clinique.

On confirmera le diagnostic de ce dysfonctionnement par un **dosage hormonal de la TSH, T3, T4 (6)**. S'il s'agit d'une hyperthyroïdie périphérique, il y aura un taux de TSH diminué avec T3 T4 normal ou augmenté suivant le degré évolutif de la maladie.

Signe de cardiothyréose avec tachycardie, hyperpulsatilité carotidienne.
Perte de poids récente, diarrhée sans anomalie abdominale, mains moites chaudes avec tremblement, tuméfaction médiane au niveau du cou faisant suspecter un goitre, nervosité et irritation, trouble du sommeil avec oppression thoracique liée vraisemblablement à des palpitations.

Argument biologique :
Hypocholestérolémie.

2°) Quelle cause précise suspectez-vous face à ce dysfonctionnement ? Quel examen paraclinique pourra apporter une argumentation supplémentaire ? (12 points)

Devant l'association hyperthyroïdie + exophtalmie.

Il s'agit vraisemblablement d'une **maladie auto-immune de Basedow (6)**.
Cette maladie est fréquente chez la femme jeune d'autant plus qu'à la palpation on ne retrouve pas de formation nodulaire (en défaveur donc d'un adénome toxique).
Pour apporter des arguments complémentaires pour ce diagnostic, on peut **doser des anticorps anti-récepteur type TRAK qui peuvent être augmentés (6).**

Une scintigraphie thyroïdienne montrant une hyperfixation diffuse et intense de l'ensemble du parenchyme thyroïdien serait un argument en faveur du diagnostic.

Une échographie montrant un goitre homogène parfois hypoéchogène sans formation nodulaire. (Permettant d'éliminer avec la scintigraphie un adénome toxique responsable de l'hyperthyroïdie)

3°) Vous décidez de traiter la malade par traitement médicamenteux. 15 jours après la prise de médicaments, la malade vous appelle en urgence parce qu'elle se sent mal avec fièvre à 40°C. Il n'y a apparemment pas de porte d'entrée infectieuse ni ORL ni pulmonaire. Vous pratiquez une prise de sang montrant un taux de polynucléaires neutrophiles à 600 par mm³, les globules rouges sont normaux, les plaquettes sont normales. Que suspectez-vous ? (14 points)

La patiente face à cette hyperthyroïdie a du vraisemblablement **prendre un traitement par Néomercazole (4).**
Devant l'apparition d'une fièvre plus leucopénie sous Néomercazole, il faut suspecter une allergie médicamenteuse **type d'agranulocytose iatrogène (10)**.

4°) Quelle est la physiopathologie de cette atteinte hématologique ? (19 points)

Il s'agit d'un mécanisme immunoallergique direct médullaire par **création d'un complexe anticorps/médicaments (3)** responsable de l'atteinte des polynucléaires et de la lignée granuleuse.

Possibilité soit **d'absence de précurseurs granuleux (3) ou d'un pseudo blocage de maturation (3)** au stade myélocytaire. En général, l'atteinte est unique sur la lignée granuleuse avec la lignée érythroblastique et mégacaryocytaire normale.

5°) Quelle est la principale attitude thérapeutique à avoir en urgence ? (10 points)

Face à cette agranulocytose iatrogène, la principale attitude thérapeutique est **d'arrêter de façon formelle et définitive en urgence le Néomercazole (10)**.

6°) Quel est le principal risque que l'on redoute face à cette atteinte hématologique ? (10 points)

On redoute essentiellement **le risque infectieux lié à la leucopénie (10)** avec risque d'aggravation grave à type de septicémie ou de choc septique.

7°) Quelle est l'évolution à long terme habituelle de cette affection hématologique ? (6 points)

L'évolution à long terme est en général favorable (3) avec **récupération médullaire totale (3)** de la lignée granuleuse. Une condition obligatoire pour cette récupération est l'arrêt formel définitif de ce médicament (car s'il y a reprise, risque de nouveau de phénomène allergique).

8°) Face à ce phénomène hématologique, il persiste toujours un dysfonctionnement de la glande. Quelle est l'attitude thérapeutique à discuter devant cette femme jeune allergique au Néomercazole ? (15 points)

La seule alternative la plus logique face à la persistance de cette hyperthyroïdie est la **chirurgie par thyroïdectomie subtotale (10).**

Pour obtenir **l'euthyroidie préopératoire (5)** ; on pourrait instituer un traitement par du Lugol® en l'absence d'allergie à l'iode.

Risque de ZERO au dossier si vous proposez chez cette femme jeune un traitement métabolique par l'iode 131.

DOSSIER N°3

Une femme de 30 ans est hospitalisée dans la 4ème semaine du post-partum pour une insuffisance rénale. Cette patiente a accouché par voie basse sans problème de son 4ème enfant. Les suites de couches ont été marquées par l'apparition d'une hypertension artérielle associée à une protéinurie de 1 g/24 heures sans insuffisance rénale. Votre examen clinique retrouve une TA à 175/100 mmHg, un discret œdème des membres inférieurs ainsi qu'une obnubilation sans signe méningé ni signe de localisation.

Le bilan paraclinique retrouve :

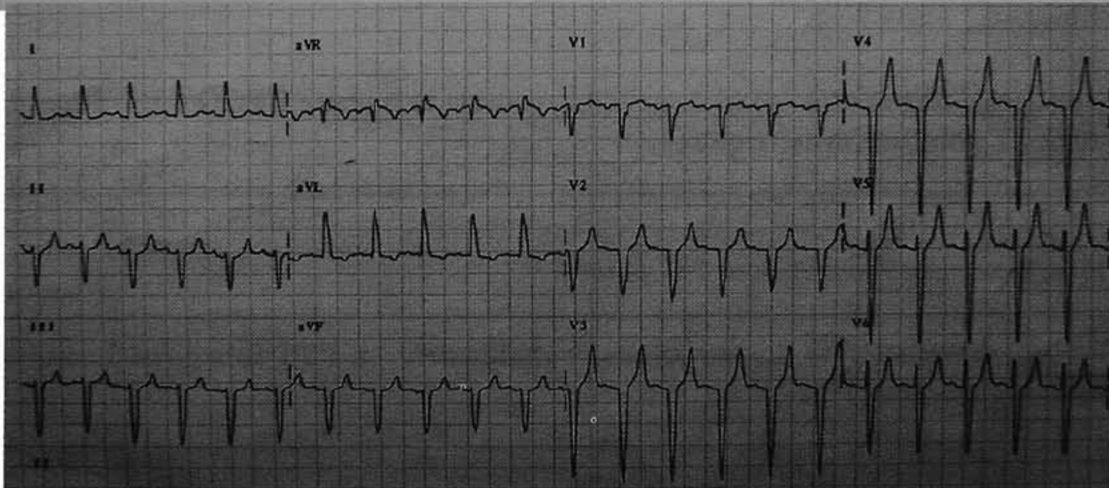
Echographie rénale : reins de taille normale, légèrement hyperéchogènes, sans dilatation des cavités pyélocalicielles.

Bilan sanguin : Créatinine : 800 μmol/L, urée = 40 mmol/L, Natrémie = 120 mmol/L, Chlore = 95 mmol/L, Bicarbonates = 14 mmol/L, Protidémie = 68 g/L, Albumine = 35 g/L, Calcium = 2,35 mmol/L, Hémoglobine = 7,2 g/dL, Hématocrite = 26%, présence de schizocytes, plaquettes = 60000 / mm^3, GB = 9000 / mm^3, formule normale. Haptoglobine < 0,5 g/L, LDH = 2N.

Test de Coombs plaquettaire et globulaire négatifs.

Complément normal, recherche d'anticorps anti-nucléaires et anti-DNA négatifs.

Un ECG a été réalisé :



1°) Quel est le type d'insuffisance rénale ? Justifiez.

2°) Quelle est votre interprétation de l'anémie ?

3°) Un examen biologique manque au bilan. Lequel ? Quel en serait le résultat ?

4°) Quel syndrome évoquez-vous ?

5°) De quel type de lésion parenchymateuse rénale ce syndrome est-il l'expression ?

6°) Quelles sont vos hypothèses expliquant l'obnubilation de la patiente ? Quels sont alors vos examens paracliniques ?

7°) Citez 5 situations pouvant être responsables ou se compliquer d'un tel syndrome et précisez celle qui correspond probablement le plus à l'observation présentée.

8°) Quel va être votre traitement symptomatique ?

9°) Citez 2 mesures thérapeutiques pouvant être associées à ce traitement et qui sont souvent efficaces.

1°) Quel est le type d'insuffisance rénale ? Justifiez (23 points)

Insuffisance rénale : élévation de la créatinine et de l'urée
Aiguë (6) : car **taille des reins normale (3)**
Organique (6) : **pas de dilatation des cavités (2)** (élimine une cause obstructive), **pas d'hypovolémie (2)** (contre une cause fonctionnelle), **hypertension artérielle (2)**, **anémie hémolytique mécanique (2)**.

2°) Quelle est votre interprétation de l'anémie ? (5 points)

Elle n'est pas en rapport avec l'insuffisance rénale (2) car ce sont uniquement les insuffisances rénales chroniques qui donnent des anémies.
Dans le cas présent, elle est en rapport avec une **hémolyse mécanique (3)** : existence de schizocytes sur le frottis sanguin et haptoglobine effondrée.

3°) Un examen biologique manque au bilan. Lequel ? Quel en serait le résultat ? (16 points)

La kaliémie ++++ (8)

Devant une insuffisance rénale aiguë (mais également chronique), il faut toujours avoir une kaliémie.

Ici, **elle serait augmentée (4)** (> 5 mmol/L), **comme le montre l'ECG : élévation diffuse des ondes T pointues, symétrique (4)**

4°) Quel syndrome évoquez-vous ? (7 points)

Microangiopathie thrombotique probablement un PTT (purpura thrombotique et thrombopénique) (7)

Devant :

- Insuffisance rénale aiguë organique
- Anémie hémolytique
- Thrombopénie
- Signes neurologiques

5°) De quel type de lésion parenchymateuse rénale ce syndrome est-il l'expression ? (5 points)

- Les lésions rénales parenchymateuses rénales reflètent l'atteinte de type microangiopathie thrombotique : **présence de thrombi fibrineux au sein des capillaires glomérulaires (5)**
- Ces thrombi sont secondaires à l'atteinte inflammatoire des parois vasculaires

6°) Quelles sont vos hypothèses expliquant l'obnubilation de la patiente ? Quels sont alors vos examens paracliniques ? (17 points)

- **Hyponatrémie (3)**
- **Encéphalopathie hypertensive (3)** (peu probable)
- **Accident vasculaire cérébral et/ou méningé (3)** (favorisé par la thrombopénie de type hémorragique, l'hypercoagulabiliré du post-partum pour les thromboses)
- Le SHU lui-même avec **la micro-angiopathie thrombotique intracérébrale (3)**

Les examens nécessaires sont :

- **Fond d'œil (2)** (recherche d'œdème, d'hémorragie papillaire)
- **Scanner cérébral sans produit de contraste +++ (3)** (sinon risque d'aggravation de l'insuffisance rénale aiguë) qui recherche des signes évocateurs d'hémorragie ou d'œdème cérébral
- Si possible : IRM cérébral

7°) Citez 5 situations pouvant être responsables ou se compliquer d'un tel syndrome et précisez celle qui correspond probablement le plus à l'observation présentée. (14 points)

HTA maligne (2)
Processus infectieux et notamment infectieux par Escherichia Coli (2)
Maladie générale à type de connectivite (2) : lupus, sclérodermie
Médicaments : pilule contraceptive (2), mitomycine C, cyclosporine
Post-partum (2)

- L'HTA est modérée et récente
- Aucun épisode infectieux n'est rapporté et notamment digestif
- Pas de signes extra-rénaux et sérologie lupique négative, pas de signe clinique en faveur d'une sclérodermie
- Pas de notion de prise médicamenteuse

→ **Purpura thrombotique et thrombopénique du post-partum (4)**

8°) Quel va être votre traitement symptomatique ? (7 points)

Hospitalisation **en unité de soins intensifs (1)**

Epuration extra-rénale ++++ (2)

En attendant : **traitement de l'hyperkaliémie (1)** :

- Kayexalate® (effet différé)
- **Perfusion de sérum glucosé avec de l'insuline ou perfusion de bicarbonates (1)**
  - Pour ces deux derniers traitements, attention à la surcharge volémique → (administration prudente)
- Protection myocardique avec du **gluconate de calcium (1)** surtout si des troubles du rythme apparaissent
- **Traitement de l'HTA par voie –intra-veineuse : Loxen® (1)** : 1 mg/h IVSE à adapter à la seringue électrique (voire association de deux hypotenseurs)

Surveillance clinique et biologique

9°) Citez 2 mesures thérapeutiques pouvant être associées à ce traitement et qui sont souvent efficaces. (6 points)

- **Perfusion de plasma frais congelé (3)** (lutte contre l'hyperconsommation des produits de la coagulation)
- **Echanges plasmatiques (3)**

DOSSIER N°4

Vous recevez en consultation Mme de G, 50 ans, pour le traitement d'une hernie inguinale droite indirecte non compliquée. Sur le bilan préopératoire, vous notez une anémie à 9,2 g/dL, un VGM à 114 μ^3, un CCMH à 38%, des réticulocytes à 5000/mm^3.

La patiente se plaint d'asthénie chronique depuis de nombreux mois et de troubles de la marche. A l'examen, vous remarquez une malade pâle, avec surtout des réflexes ostéo-tendineux vifs avec un babinski positif à droite et des troubles bilatéraux de la sensibilité profonde avec une ataxie et un signe de Romberg positif. La langue est lisse et la malade décrit des brûlures lors de l'ingestion de certains aliments.

1°) Rappelez la position anatomique de cette hernie et les symptômes qui peuvent la faire découvrir.

2°) Quel est votre diagnostic ?

3°) Le diagnostic a été confirmé par les examens complémentaires. Quel est le traitement à envisager ?

4°) Vous perdez de vue votre patiente pendant 5 ans. Elle revient vous voir pour des douleurs épigastriques chroniques qui durent depuis plusieurs mois et mal calmées par les inhibiteurs de la pompe à protons. Elle se plaint également de vomissements répétés depuis plusieurs semaines et d'une perte de poids de 6 Kg. Elle vous explique que c'est normal car elle a interrompu le traitement au bout d'un an. Sur la NFS prescrite, vous notez toujours une anémie à 8,5 g/dL, un VGM à 98 μ^3 et un CCMH à 31%.
Interprétez la NFS.

5°) Quel est votre diagnostic ?

6°) Quel est votre examen clinique ?

7°) Quels sont vos examens complémentaires ?

8°) Si une gastrectomie totale est entreprise, quelles sont les principales complications auxquelles doit se préparer Mme de G. ?

1°) Rappelez la position anatomique de cette hernie et les symptômes qui peuvent la faire découvrir. (11 points)

Une hernie indirecte **passe dans l'orifice inguinal profond (3)**. C'est par cet endroit que passe le cordon spermatique chez l'homme et le ligament rond chez la femme.
Cet orifice est situé **en dehors des vaisseaux épigastriques (2)** (d'où son autre nom de hernie oblique externe) et au dessus de l'arcade crurale.

- Une hernie peut être **asymptomatique (2)** et être découverte au cours d'un examen clinique pour une autre raison.
- Provoquer une **tuméfaction (1)** inguinale non douloureuse qui amène le patient à consulter.
- Elle peut être responsable **de douleur lors des efforts de poussée abdominale (1)** ou de toux.
- Enfin, elle peut **s'étrangler ou s'engouer (1)** avec de violentes douleurs inguinales, un **syndrome occlusif (1)**. Voire une perforation par nécrose du segment digestif avec péritonite en cas de rupture dans le péritoine ou d'abcès inguinal en cas de perforation dans la paroi.

2°) Quel est votre diagnostic ? (8 points)

Anémie macrocytaire normochrome arégénérative par carence en vitamine B12 secondaire à une **Maladie de Biermer (4)** compliquée d'une **sclérose combinée de la moelle (4)**

L'atteinte des fibres longues est prépondérante, responsable d'ataxie, de paresthésies, d'aréflexie tendineuse, de troubles de la sensibilité profonde avec signe de Romberg et perte de la sensibilité osseuse au diapason. Le syndrome pyramidal associé est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral. Le syndrome neuro-anémique peut ne régresser que partiellement malgré une vitaminothérapie B12 prolongée, laissant des séquelles invalidantes.

3°) Le diagnostic a été confirmé par les examens complémentaires. Quel est le traitement à envisager ? (10 points)

Traitement ambulatoire
Traitement d'attaque : **Vit B12 1000 µg/j pendant 10 jours par voie IM (2)**
Traitement **d'entretien : Vit B12 1000 µg/sem jusqu'à normalisation de la NFS puis 1000 µg/mois à VIE (2)**

Education du patient (2)
Surveillance clinique et NFS jusqu'à normalisation (M1, M2, M6) (2)
Fibroscopie gastrique / 2-3 ans avec biopsies (2)

Il existe une incidence accrue d'adénocarcinomes gastriques au cours de la maladie de Biermer, et plus encore de tumeurs carcinoïdes gastriques. On recherche l'apparition d'une dégénérescence néoplasique, l'achlorydrie et l'achylie sont définitives.

4°) Vous perdez de vue votre patiente pendant 5 ans. Elle revient vous voir pour des douleurs épigastriques chroniques qui durent depuis plusieurs mois et mal calmées par les inhibiteurs de la pompe à protons. Elle se plaint également de vomissements répétés depuis plusieurs semaines et d'une perte de poids de 6 Kg. Elle vous explique que c'est normal car elle a interrompu le traitement au bout d'un an. Sur la NFS prescrite, vous notez toujours une anémie à 8,5 g/dL, un VGM à 98 μ^3 et un CCMH à 31%.
Interprétez-la NFS. (8 points)

- **Anémie noramidopyrine (2)** d'origine **carentielle mixte en fer (2) par saignement digestif (2) et en vitamine B12 (2)**
- Le frottis mettrait en évidence la présence de deux populations cellulaires, macrocytes normochromes et microcytes hypochromes.

5°) Quel est votre diagnostic ? (7 points)

Cancer de l'estomac (5) secondaire à une maladie de Biermer (2) avec une anémie arégénérative normocytaire d'origine carentielle mixte en fer et en vitamine B12

6°) Quel est votre examen clinique ? (8 points)

Examen complet

Interrogatoire : recherche de Facteur de risque (antécédent familiaux ou personnels, maladie de Ménétrier, ulcère gastro-duodénal), prise médicamenteuse, dysphagie, nausées, régurgitations, altération de l'état général
Recherche de signes d'anémie : dyspnée, pâleur,...

Palpation :
Recherche d'une masse épigastrique (2) (dure, irrégulière, sensible),
Hépatomégalie, ganglion de Troisier (2)
Toucher rectal (2) (sang, méléna, carcinose, ascite, tumeur ovarienne *-tumeurs de Krückenberg-)*
Recherche d'un syndrome paranéoplasique : formes fébriles pures, **acanthosis nigricans (2)** – plaque cutanée hyperpigmentée à type de végétation rugueuse au niveau du creux axillaire-, neuropathie périphérique, thrombophlébites migratrices ou récidivantes.

7°) Quels sont vos examens complémentaires ? (22 points)

Biologique :
NFS, plaquettes, **Bilan hépatique complet (2)**, Iono, Urée, Créat,
Gr, Rh, RAI, TP, TCA,
ACE, Ca 19-9

FODG (5) : à jeûn, sous anesthésie, après contrôle de l'hémostase permettant le bilan des lésions, précise leur localisation et permet la réalisation de biopsies multiples (>= 10) centrées sur la ou les lésions et en périphérie (à distance pour la gastrite) avec **examen anatomopathologique (4)**. Pose le diagnostic positif+++

Extension locorégionale :

- **Echo-endoscopie gastrique sous anesthésie (3)**, à jeûn : Elle permet de visualiser les différentes couches de la paroi de l'estomac, distinguant la muqueuse superficielle, la muqueuse profonde, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse ainsi que les adénopathies périgastriques. C'est le meilleur examen pour le bilan d'extension loco-régionale (supérieur au TDM)

Extension à distance :

- **TDM (4)** : avec et sans produit de contraste sanguin et avec une opacification digestive (Systématique : permet de voir des métastases ou une carcinose péritonéale qui contre-indiquent la chirurgie, une extension au pancréas qui pourrait nécessité une pancréatectomie associée, ...)
- **Echographie abdominale (2), radiographie de thorax (2)**
- Et en fonction des signes d'appel scanner cérébral, scintigraphie osseuse

8°) Si une gastrectomie totale est entreprise, quelles sont les principales complications auxquelles doit se préparer Mme de Y. ? (26 points)

Complications précoces (3) : fistules anastomotiques, hémorragies, abcès intrapéritonéal, hématome de paroi, éviscération, pneumopathie, thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infection urinaire...

Complications tardives (3) : récidive locale ou à distance, occlusion sur brides, éventration

Malabsorption (2) : (*par insuffisance pancréatique exocrine (les sécrétions biliopancréatiques pourtant normales en quantité et en qualité sont débordées et diluées)*

Stéatorrhée (2) (*la stéatorrhée, définie par un pourcentage de graisse dans les selles supérieur à 5 % du poids total de selles par 24 heures)*

Intolérances au lactose (2) *(évacuation rapide du contenu gastrique après gastrectomie entraînant une hydrolyse insuffisante du lactose par les enzymes intestinales ou démasquant une intolérance au lactose jusque-là latente).*

Carence en vitamine B12 (2) *(réduction de la sécrétion de facteur intrinsèque qui était déjà insuffisant chez cette patiente. Le traitement préventif repose sur l'injection parentérale de vitamine B_{12})*

Carence en volâtes (2) (*hypochlorhydrie postopératoire diminue l'absorption des folates et l'apport baisse La réduction des apports alimentaires par réduction des apports de légumes riches en fibres. Le traitement de cette anémie macrocytaire repose sur l'apport per os de folates).*

Troubles osseux (2) *(association d'une ostéoporose et d'une ostéomalacie secondaires à une carence calcique par exclusion duodénale et d'un déficit en vitamine D par malabsorption des graisses).*

Amaigrissement par diminution des ingesta (2) *(Satiété survenant rapidement en période postprandiale, conséquence de l'absence de réservoir gastrique)*

Dumping syndrome (2) : *(par perte de la compliance gastrique et par l'arrivée brutale des solides et des liquides dans le duodénum ou le jéjunum ce qui entraîne une distension intestinale importante et un appel d'eau intraluminal pour rétablir l'équilibre osmotique.)*

Dumping syndrome tardif (2) : (*La vidange gastrique rapide en cas de gastrectomie entraîne un pic hyperglycémique postprandial secondaire à l'irruption brutale des hydrates de carbone dans le jéjunum. Elle provoque une sécrétion réactionnelle d'insuline trop importante, responsable d'une hypoglycémie).*

Diarrhée postgastrectomie (2) : (chez 50 % des patients qui ont eu une gastrectomie totale). *(accélération du transit par inondation brutale du jéjunum par un liquide hyperosmolaire entraînant une hypersécrétion intestinale réactionnelle et la libération de sérotonine et/ou maldigestion pancréatique par débordement des sécrétions biliopancréatiques et une pullulation microbienne (syndrome de l'anse borgne)). (Le traitement est dicté par l'analyse physiopathologique de la diarrhée amenant à proposer des antibiotiques, des extraits pancréatiques ou des ralentisseurs du transit).*

DOSSIER N°5

Un homme de 38 ans est hospitalisé pour l'apparition de troubles moteurs de l'hémicorps droit et de céphalées violentes. Ce patient, chirugien viscéral, connu de votre service est un homosexuel dont la sérologie VIH a été découverte récemment. Il est droitier.
Il vous décrit des céphalées bifrontales très douloureuses, des épisodes de pertes de connaissances, précédées de paresthésies intenses touchant la main droite avec la survenue de mouvements tonico-cloniques. De plus, il se plaint depuis quelques jours de somnolence associée à des troubles de la concentration.
Il est fébrile à 38,5°C.

L'examen clinique retrouve une hémiparésie droite avec des réflexes ostéotendineux vifs et un signe de Babinski à droite, une hémianopsie latérale homonyme.
Un fond d'œil a été demandé et a retrouvé : un flou papillaire bilatéral.

1°) Quelle est la signification sémiologique des signes précédant les pertes de connaissance, l'hémianopsie homonyme gauche et le flou papillaire ?

2°) Quelles sont les étiologies à évoquer devant ce tableau clinique ?

3°) Le scanner cérébral retrouve des lésions hypodenses, arrondies en cocarde. Quel est le premier diagnostic à évoquer ?

4°) D'après l'analyse sémiologique, où sont situées les lésions ?

5°) Quels sont les principes du traitement (sans détailler) ?

6°) En combien de temps peut-on espérer avoir une amélioration clinique et radiologique ?

7°) Au cours du suivi, un syndrome mononucléosique apparaît. Quelles sont les principales étiologies à rechercher ?

8°) Le patient est pris en charge et on débute un traitement antirétroviral et un traitement de prophylaxie primaire. Au cours de la surveillance, une pancytopénie survient. Quelles sont les étiologies à rechercher dans ce contexte ?

1°) Quelle est la signification sémiologique des signes précédant les pertes de connaissance, l'hémianopsie homonyme gauche et le flou papillaire ? (8 points)

- **Convulsions partielles (2)** de l'hémicorps droit secondairement généralisées, évoquant **une lésion frontale droite (2)**
- **Lésion derrière le chiasma optique (2)** (bandelette optique, coprs genouillé externe, radiations optiques ou lobe occipital) à droite
- **Hypertension intracrânienne (2)**

2°) Quelles sont les étiologies à évoquer devant ce tableau clinique ? (10 points)

- **Toxoplasmose cérébrale (1)**
- **Lymphome cérébral (1)**
- **LEMP (1)** (*Leucoencéphalite multifocale progressive*) infection par le virus JC
- **Cryptococcose neuro-méningée (1)**
- **Abcès cérébral à germe banal (1)**
- **Tuberculose cérébrale (1)**
- Nocardiose
- **Accident vasculaire cérébral (1)**
- **Tumeur cérébrale primitive (1)**
- **Encéphalite du VIH (1)**
- **Atteinte encéphalite par le CMV (1)**

3°) Le scanner cérébral retrouve des lésions hypodenses, arrondies en cocarde. Quel est le premier diagnostic à évoquer ? (10 points)

Abcès cérébraux à *Toxoplasma Gondii (10)*

4°) D'après l'analyse sémiologique, où sont situées les lésions ? (8 points)

Elles sont multiples, situées en :
- **Frontal gauche (4)**
- **Occipital droit (4)**

5°) Quels sont les principes du traitement (sans détailler) ? (14 points)

- **Hospitalisation (2)** en maladie infectieuse
- **Traitement anti-toxoplasmose (2)** :
  - **Sulfadiazine = Adiazine® (2)**
  - **Pyriméthamine = Malocid® (2)**
  - **Acide folinique (2)**
- Traitement **anti-œdémateux (2)**
- Traitement **anti-comitial (2)**
- Surveillance clinique et paraclinique

6°) En combien de temps peut-on espérer avoir une amélioration clinique et radiologique ? (16 points)

Amélioration **clinique en 5 à 10 jours le plus souvent (8)**
Amélioration **radiologique au scanner à partir du 10ème jour (8)**

7°) Au cours du suivi, un syndrome mononucléosique apparaît. Quelles sont les principales étiologies à rechercher ? (16 points)

Mononucléose infectieuse (2)
Nouvelle poussée de toxoplasmose (2)
Allergie médicamenteuse (2) (surtout si une éruption cutanée accompagne le syndrome)
Infection par le cytomégalovirus (2) (avec les atteintes viscérales du sujet immunodéprimé : rétine, poumon, tube digestif, système nerveux central)
Hépatite virale A (2) (surtout si un ictère l'accompagne)
Rubéole (2)
Syphilis (2) (d'autant plus qu'il y a peut être un comportement à risque)
Cancer (2), lymphome (favorisés par l'immunodépression)

Le VIH donne un syndrome mononucléosique surtout lors de la primo-infection.

8°) Le patient est pris en charge et on débute un traitement antirétroviral et un traitement de prophylaxie primaire. Au cours de la surveillance, une pancytopénie survient. Quelles sont les étiologies à rechercher dans ce contexte ? (18 points)

Hémopathies malignes :

- **Lymphomes hodgkinien ou non hodgkiniens (2)**

Infections :

- **Tuberculose (2)**, mycobactéries atypique médullaires
- **Infection par le CMV (2)**
- **Le VIH lui-même (2)**
- **Les hépatites virales (2)**

Médicaments

- **Bactrim® ++ (2)**
- **Traitement rétroviral (2)**

Autres :

- Leishmaniose, **toxoplasmose (2)**, **parvovirus B19 (2)**, Syndrome de Kaposi, ...)

DOSSIER N°6

Vous recevez dans votre service M. H, 32 ans, pour douleurs abdominales. Ce patient sans antécédent particulier vous explique l'histoire de sa maladie :

Tout a commencé ce matin avec une douleur épigastrique tenace survenue progressivement et qui maintenant est importante et constante. Il n'a rien mangé depuis ce matin. Il ne décrit pas de trouble du transit.

A l'examen, vous retrouvez un patient en bon état général, avec une température à 38,3°C. Il est sub-ictérique. La palpation retrouve une défense de l'épigastrique et de l'hypochondre droit. De plus, une splénomégalie de 4 cm est retrouvée. Le toucher rectal est normal.

Les premiers examens biologiques montrent :

- **NFS : Hémoglobine = 8,7 g/dL ; Hématocrite = 26% ; Globules blancs = 14000/mm^3 ; plaquettes = 350000/mm^3 ; réticulocytes = 170000/mm^3.**
- **Frottis sanguin : anisocytose, sphérocytose.**
- **Ionogramme sanguin : normal ;**
- **Bilan hépatique : normal**
- **Bilirubine : totale 35 μmol/L ; libre 28 μmol/L.**

1°) Votre externe pense à une angiocholite. Rappelez la définition de ce syndrome ainsi que la triade diagnostique. Que pensez-vous de ce diagnostic ?

2°) Le patient vous explique que sa sœur a eu la même crise il y a 3 ans. Cet épisode s'était soldé par une intervention chirurgicale. Comment expliquez-vous alors la maladie de M. H. ?

3°) Justifiez.

4°) Quels sont les examens à demander pour confirmer le diagnostic ? Que peuvent-ils retrouver ?

5°) Quelle est votre prise en charge thérapeutique initiale ?

6°) Quelles sont les complications possibles pour ce patient ?

7°) Quel est le gène le plus souvent impliqué dans cette pathologie ? Quel est le mode de transmission ?

1°) Votre externe pense à une angiocholite. Rappelez la définition de ce syndrome ainsi que la triade diagnostique. Que pensez-vous de ce diagnostic ? (19 points)

Une angiocholite est une **septicémie d'origine biliaire (6)**

Triade de Charcot :

- **Douleur (3), fièvre (3), ictère (3)**

Ce diagnostic est **peu probable car l'ictère est à bilirubine libre et non conjugué (2)**, ce qui élimine une obstruction de la voie biliaire. De surcroît au cours d'une angiocholite typique, il n'y a pas de défense (sauf en cas de cholécystite associée).

Le diagnostic le plus probable est celui de cholécystite aiguë (2).

2°) Le patient vous explique que sa sœur a eu la même crise il y a 3 ans. Cet épisode s'était soldé par une intervention chirurgicale. Comment expliquez vous alors la maladie de M. H. ? (12 points)

Cholécystite aiguë lithiasique d'origine pigmentaire sur **maladie de Minkowski-Chauffard (8).**

3°) Justifiez. (10 points)

Cholécystite : **défense hypochondre (2)** droit et de l'épigastre, **hyperleucocytose (2)**, **fièvre (2).**

Micro-Sphérocytose : **frottis sanguin (1), anémie régénérative (1), hémolyse (1)** (bilirubine libre augmentée, haptoglobine effondrée, splénomégalie), **transmission autosomique dominante (1)** (antécédent familial).

4°) Quels sont les examens à demander pour confirmer le diagnostic ? Que peuvent-ils retrouver ? (8 points)

Cholécystite :

Echographie abdominale (3) : présence de sludge vésiculaire, **images de lithiases (1)** (hyper-échogène avec cône d'ombre postérieur, **épaississement des parois vésiculaires (1)**, présence d'un calcul dans le collet vésiculaire, voies biliaires extra- et intra-hépatiques fines.

Micro-sphérocytose :

- Numération avec VGM et CCMH : **anémie noramidopyrine (1)** ou macrocytaire, normochorme.
- **Résistance diminuée des globules rouges dans les solutions hypotoniques (1)** entraînant une hémolyse (hémolyse à 37°C corrigée par glucose).
- **Eude de la demi-vie des hématies marquées (1)** (normale en isotransfusion mais diminuée en auto-transfusion), la séquestration est splénique.

5°) Quelle est votre prise en charge thérapeutique initiale ? (17 points)

Hospitalisation **en urgence (2)** en milieu chirurgical
Repos strict au lit, **à jeûn (1)**
Pose d'une voie veineuse périphérique, **rééquilibration hydro-électrolytique (2)**
Antalgiques intraveineux (2) : Perfalgan® (1g * 3/j)
Antispasmodiques (2) : Spasfon (2 amp * 3/j) IV
Antibiothérapie intra-veineuse (2), probabiliste, synergique, adaptée secondairement à l'antibiogramme, actifs contre les bacilles gram négatifs et les anaérobies : Fluoroquinolones (Oflocet®) + Flagyl®.

Transfusion sanguine de concentré globulaire phénotypé (2).

Intervention chirurgicale dans les 48 heures :

- **Cholécystectomie (2)** par cœlioscopie ou par laparotomie
- Avec **prélèvements bactériologiques (2)**
- **Cholangiographie per-opératoire, Contrôle de la vacuité de la voie biliaire principale (1)**
- **Envoi de la vésicule pour examen anatomopathologique (1)**

Surveillance

6°) Quelles sont les complications possibles pour ce patient ? (20 points)

Complications de la cholécystite :

- Pyocholécyste, cholécystitie aiguë gangrénée
- **Abcès sous-hépatique (2)**, péritonite biliaire, **septicémie (2)**, décès
- Lithiase de la voie biliaire principale : angiocholite, pancréatite aiguë

Complications de la cholécystectomie :

- **Douleurs post-opératoires (2)**
- Abcès sous-hépatique, **péritonite post-opératoire (2)**, hématome
- **Complications de l'anesthésie (2)** : hypotension, choc anaphylactique, collapsus
- Complication thrombo-embolique
- **Eventration (2)**, occlusion sur brides

Complication du Minkowski-Chauffard :

- Complications chroniques :
  - **Ulcère de jambe (2), carence en volâtes (2)**
- Complications aiguës :
  - **Déglobulisation aiguë (2)** : accentuation de l'hémolyse, érythroblastopénie (infection à parvovirus B19)
- Complications du traitement :
  - Transfusions : **accidents immunologiques (2)**, infectieux, hémochromatose,
  - Splénectomie : infections à pneumocoques ou à Salmonelles

7°) Quel est le gène le plus souvent impliqué dans cette pathologie ? Quel est le mode de transmission ? (15 points)

Le **gène ANK1 (8)**.
Il code pour l'ankyrine 1.

La transmission de cette maladie est autosomique dominante (7) mais :

- Le gène *ANK1* se prête à de fréquentes mutations de novo. 20% des cas de sphérocytoses liés à un défaut de l'ankyrine résultent de telles mutations. À la première génération, elles miment un mode de transmission récessif. Lors des générations suivantes, elles se conforment au mode de transmission dominant mentionné.

DOSSIER N°7

M. G., 33 ans, vient vous voir parce qu'il a "grossi du ventre" ces derniers mois, et ce, de manière inexpliquée selon lui. Ce symptôme s'accompagne de douleurs abdominales fréquentes et invalidantes qui motivent également la consultation. Dans ses antécédent, on retrouve : une phlébite avec embolie pulmonaire suite à un voyage long courrier (il y a 3 ans). Il avait alors été traité par anticoagulants, lesquels s'étaient compliqués (suite à un surdosage) d'hématurie et d'hémorragie digestive importante. Le patient se souvient avoir été alors transfusé. Depuis cette histoire, tout semble aller bien, en-dehors d'urines foncées certains matins, qu'il a attribué lui-même à des "séquelles" de son hématurie sous anticoagulant...

A l'examen : augmentation nette du volume abdominal ; matité déclive à la percussion, la palpation retrouve le signe du flot, ainsi qu'une probable hépatomégalie.

Le diagnostic d'ascite est évident.

1°) Quelles sont les étiologies à évoquer ? Citez les examens à réaliser.

2°) Une échographie abdominale est réalisée et retrouve : de l'ascite, une augmentation de volume du foie et de la rate, une thrombose des veines sus-hépatiques (confirmée par le doppler). Quel diagnostic cela vous évoque-t-il et quel autre examen complémentaire peut-on demander ?

3°) Votre diagnostic est confirmé. Quelles sont les causes possibles de ce tableau et quelle est la plus probable ?

4°) Comment confirmer le diagnostic final ?

5°) Votre diagnostic est validé. Quelle est l'autre localisation fréquente de la thrombose veineuse à redouter ?

6°) Quels sont les différents éléments pouvant composer le traitement ?

7°) Quel est le risque évolutif au long cours de cette pathologie sur le plan hématologique ?

8°) Son fils, très impressionné par le service d'hématologie où sa mère vient de donner son sang, désire faire de même. Quelles sont les conditions nécessaires ?

1°) Quelles sont les étiologies à évoquer ? Citez les examens à réaliser. (12 points)

Etiologies :

- **insuffisance cardiaque droite** (3) (post embolie pulmonaire)
- **cirrhose sur hépatite C (3)** (post transfusionnelle)

Examens à réaliser :

- **Analyse du liquide d'ascite par ponction exploratrice** (2) (oubli = 0 à la question)
- **Echographie abdominale** (2) (confirme l'ascite, l'hépatomégalie, permet souvent une orientation étiologique...)
- **Bilan hépatique complet** (2) (avec électrophorèse des protéines)
- Vu le contexte et les hypothèses diagnostiques posées ci-dessus, on effectuera pour faire avancer la démarche : sérologies virales avec accord du patient et échographie cardiaque

2°) Une échographie abdominale est réalisée et retrouve : de l'ascite, une augmentation de volume du foie et de la rate, une thrombose des veines sus-hépatiques (confirmée par le doppler). Quel diagnostic cela vous évoque-t-il et quel autre examen complémentaire peut-on demander ? (15 points)

Syndrome de Budd-Chiari (10)

On peut alors demander (pour asseoir le diagnostic) un **IRM** (5) (très performant pour le diagnostic différentiel avec une cirrhose).

3°) Votre diagnostic est confirmé. Quelles sont les causes possibles de ce tableau et quelle est la plus probable ? (12 points)

- **Envahissement veineux d'un carcinome hépato-cellulaire (4)**
- **Thrombose secondaire à un syndrome myéloprolifératif** (4), une thrombophilie, une hémoglobinurie paroxystique nocturne ...

Ici on évoque en priorité une **hémoglobinurie paroxystique nocturne** (4) : sujet jeune, hématuries matinales (fondamentales)

Il s'agit d'un syndrome de Budd-Chiari par thrombose sus-hépatique, ce qui limite la liste des étiologies.

4°) Comment confirmer le diagnostic final ? (17 points)

Tests non spécifiques :
- chercher une anémie voire une **pancytopénie** (2), des signes **d'hémolyse** (2) (LDH, haptoglobine...)

Tests spécifiques :
- **Test d'Ham-Dacie** (4) (lyse des globules rouges en milieu acide et en présence de complément = test peu sensible, très rarement réalisé)
- **test au sucrose** (3) (proche du précédent, plus sensible, mais moins spécifique)
- **Cytométrie de flux = test de référence mettant en évidence un déficit en CD55 ou CD59 sur les globules rouges (6)**
- Test à l'aérolysine : très sensible et très spécifique

5°) Votre diagnostic est validé. Quelle est l'autre localisation fréquente de la thrombose veineuse à redouter ? (10 points)

Thrombose des veines cérébrales (10)

6°) Quels sont les différents éléments pouvant composer le traitement ? (16 points)

- **Transfusion à la demande** (4)
- **Traitement des thromboses vasculaires par anticoagulation efficace** (4)
- **Chimiothérapie** (4) (souvent peu efficace)
- **Allogreffe de moelle** (4) (surtout pour les formes sévères, bons résultats, mais traitement lourd)

La ciclosporine a été utilisée.

7°) Quel est le risque évolutif au long cours de cette pathologie sur le plan hématologique ? (9 points)

Evolution **vers l'aplasie médullaire (9)**

8°) Son fils, très impressionné par le service d'hématologie où sa mère vient de donner son sang, désire faire de même. Quelles sont les conditions nécessaires ? (9 points)

Le don du sang standard est autorisé **après un entretien avec un médecin (1)** de l'Etablissement de Transfusion Sanguine, qui a deux objectifs :

- S'assurer de la bonne tolérance par le donneur d'un prélèvement de 450 ml de sang,
- S'assurer avec le donneur que le sang offert peut servir à la préparation de produits sanguins sans risque pour le malade.

Les conditions réglementaires suivantes doivent être remplies par le donneur :

- **Etre âgé de 18 à 65 ans (1)**
- **Etre en bonne santé (1)**
- Peser au moins 50 kg
- **Ne pas avoir reçu l'un des traitements suivants : transfusion sanguine, greffe de tissu ou d'organe, hormone de croissance, intervention chirurgicale (1)**
- Ne pas avoir dans sa famille une personne ayant souffert de la maladie de Creutzfeld-Jakob.
- **Ne pas avoir subi dans les 6 derniers mois un examen endoscopique (1)** (coloscopie, cœlioscopie…)
- **Ne pas avoir séjourné, depuis moins de 4 mois, dans un pays où sévit le paludisme (1)**
- Ne pas avoir séjourné plus d'un an en Grande-Bretagne, entre 1980 et 1996 (tous séjours cumulés)
- **Ne pas présenter de signe d'infection (1)** au moment du don ou dans les 6 jours précédant le don.

En outre, le délai après une intervention chirurgicale, une anesthésie générale, peut varier entre 1 et 6 mois, selon la nature de l'intervention.

Les médicaments sont rarement un contre–indication au don : c'est le plus souvent la pathologie pour laquelle ils sont prescrits qui n'autorise pas le don.

C'est au cours de l'entretien médical que le médecin diplômé (diplôme de médecine du don) assure la sélection des donneurs.

De plus, certaines situations peuvent augmenter le risque d'exposition aux maladies virales : la notion de façon constante de plusieurs partenaires sexuel(le)s, de relations homosexuelles masculines, de relation sexuelle en échange d'argent ou de drogue, la consommation – même une seule fois – de drogue par injection intraveineuse, la notion d'activité sexuelle en zone d'endémie, la notion d'un partenaire concerné par les situations précédentes.

Enfin, toute relation sexuelle avec un nouveau partenaire ou un partenaire occasionnel justifie un délai minimum de 4 mois avant de pouvoir donner du sang (1).

Toute séroposivité (VIH, VHB, VHC) du donneur ou du partenaire sexuel est cause d'exclusion (1)

DOSSIER N°8

Un homme âgé de 60 ans vous consulte pour une dyspnée d'effort :

- **Cette dyspnée est d'apparition récente.**
- **Il n'y a pas de contexte opératoire récent.**

Il vous rapporte un bilan biologique montrant une numération formule sanguine normale (pas d'anémie). Ce patient ne fume pas. Il n'a pas d'antécédent particulier pulmonaire.

A l'examen clinique :
- **tension artérielle normale**
- **auscultation pulmonaire normale.**

En revanche, à l'auscultation cardiaque, vous découvrez un souffle systolique maximum au niveau du bord gauche du sternum.

1°) Quel diagnostic précis évoquez-vous face à cette dyspnée d'effort et aux données cliniques ?

2°) Quel examen permettra d'objectiver le diagnostic de la première question ?

3°) Vous décidez de pratiquer une opération au niveau de cette atteinte ; vous désirez savoir s'il y a ou non une atteinte coronarienne associée. Quels sont les moyens pour explorer cette coronaropathie ?

4°) Vous décidez de réaliser l'opération. Malgré cela, le patient se plaint de nouveau d'une dyspnée. Vous pratiquez une prise de sang qui découvre une anémie. Quel diagnostic suspectez-vous ?

5°) Quels sont les arguments biologiques permettant de conforter cette hypothèse ?

6°) Citez les autres causes hématologiques pouvant donner la présence au frottis sanguin de schizocytes.

7°) Quelles sont les causes toxiques qui peuvent provoquer la présence de schizocytes ?

8°) Face à ces symptômes hématologiques, que doit-on redouter par rapport à la prothèse aortique ?

1°) Quel diagnostic précis évoquez-vous face à cette dyspnée d'effort et aux données cliniques ? (13 points)

On suspecte **un rétrécissement aortique (13)** devant cette dyspnée d'effort et ce souffle systolique au bord gauche du sternum.

2°) Quel examen permettra d'objectiver le diagnostic de la première question ? (10 points)

Il faut pratiquer **un écho doppler cardiaque (10)** :

- Il permettra de faire le diagnostic de certitude de rétrécissement aortique en calculant la surface aortique. (Surface normale entre 3 et 4 cm^2.)
- Elle permet aussi de juger de la sévérité de ce rétrécissement par la mesure de la surface. (Une surface aortique inférieure à 1 cm^2 est considérée comme serrée).
- Elle mesure aussi le gradient moyen entre le ventricule gauche et l'aorte. (un gradient moyen supérieur à 40mm de mercure est en faveur d'un rétrécissement aortique serré.)
- Elle permet de juger du retentissement de ce rétrécissement aortique avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche. (au début il s'agit d'une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique).
- Elle permet de voir s'il n'y a pas d autre valvulopathie associée en particulier mitrale.
- Elle permet d'éliminer des végétations au niveau des valves (pour éliminer une endocardite infectieuse).

3°) Vous décidez de pratiquer une opération au niveau de cette atteinte ; vous désirez savoir s'il y a ou non une atteinte coronarienne associée. Quels sont les moyens pour explorer cette coronaropathie ? (16 points)

Devant ce rétrécissement aortique serré, il y a une **contre-indication formelle de pratiquer une épreuve d'effort (8)** (*ZERO au dossier si vous mettez cette réponse).*

Le seul moyen d'explorer les artères coronaires est la **pratique d'une coronarographie (8)**

4°) Vous décidez de réaliser l'opération. Malgré cela, le patient se plaint de nouveau d'une dyspnée. Vous pratiquez une prise de sang qui découvre une anémie. Quel diagnostic suspectez-vous ? (15 points)

On suspecte une **anémie hémolytique de cause mécanique (15)**.

5°) Quels sont les arguments biologiques permettant de conforter cette hypothèse ? (11 points)

Pour confirmer le caractère hémolytique, on dose la **bilirubine libre qui va être augmentée (4)** et **l'haptoglobine qui sera effondrée (4)**.

Pour confirmer l'atteinte de type mécanique, il faut demander lors de la pratique du **frottis sanguin, la recherche de schizocytes (3)** (la présence de schizocytes confirme l'atteinte de type mécanique).

6°) Citez les autres causes hématologiques pouvant donner la présence au frottis sanguin de schizocytes. (12 points)

- Lors de séances de **dialyse rénale (3)**
- En cas de **fistule artério-veineuse (3)**
- Lors d'une opération chirurgicale avec **circulation extra corporelle (3)**
- Lors des contextes de **microangiopathies thrombotiques (3)** (soit chez l'adulte) ou syndrome de Moschowitz. Soit chez l'enfant au syndrome hémolytique et urémique.

7°) Quelles sont les causes toxiques qui peuvent provoquer la présence de schizocytes ? (9 points)

- **Saturnisme (3)**
- Intoxications **au Cuivre (3), aux nitrites (1), aux anilines (1)**
- Médicaments : **Dapsone®** (1), sulfamides

8°) Face à ces symptômes hématologiques, que doit-on redouter par rapport à la prothèse aortique ? (14 points)

Il faut redouter une **sténose intra-prothétique (thrombose de la prothèse) (10).**
Une **occlusion de la prothèse (2)** voire une **désinsertion septique (2)** ou aseptique.

DOSSIER N°9

M. X, 47 ans, vous consulte pour une asthénie. Dans ses antécédents, on retrouve uniquement une hernie inguinale bilatérale opérée il y a 5 ans. L'anamnèse récente met en évidence une perte de poids de 2 kg.

L'examen clinique est normal en dehors d'une pâleur cutanéo-muqueuse. Un hémogramme est prescrit et retrouve : Hémoglobine 10,3 g/dL, VGM 87 μ^3, CCMH 33 pg, plaquettes 237 000 /mm^3, Globules Blancs 6 800 /mm^3, réticulocytes 20 000/mm^3.

1°) Interprétez les résultats biologiques.

2°) On réalise un myélogramme pour faire avancer le diagnostic qui retrouve : richesse de la moelle ++, précurseurs érythroïdes absents, autres lignées normales, pas de cellules anormales visibles. Comment traduisez-vous ces données ? Quelles sont les étiologies possibles d'un tel tableau ?

3°) En réinterrogeant le malade, on retrouve des symptômes de dysphagie d'installation progressive depuis quelques mois. Quels sont alors les diagnostics à envisager ?

4°) Le bilan paraclinique met en évidence un élargissement du médiastin antéro-supérieur par une masse polycyclique, précardiaque. Quel est le diagnostic finalement retenu ?

5°) Quels sont les syndromes paranéoplasiques fréquemment associés ? Comment les rechercher ?

6°) Quel est le syndrome tumoral qui pourrait compliquer ce tableau et comment le chercher ?

7°) On réalise l'exérèse chirurgicale de la lésion. L'anatomopathologue vous indique au téléphone qu'il retrouve des cellules épithéliales associées a des lymphocytes, avec un franchissement capsulaire. Quelles sont les conséquences sur le diagnostic et quelle est la conduite à tenir ?

1°) Interprétez les résultats biologiques. (8 points)

- **Anémie (2)**
- **Normochrome (2), noramidopyrine (2)**
- **Arégénérative (2)**
- Pas d'autre anomalie sur la NFS.

2°) On réalise un myélogramme pour faire avancer le diagnostic qui retrouve : richesse de la moelle ++, précurseurs érythroides absents, autres lignées normales, pas de cellules anormales visibles. Comment traduisez-vous ces données ? Quelles sont les étiologies possibles d'un tel tableau ? (24 points)

Erythroblastopénie (10)
Le reste du myélogramme est normal

Les étiologies possibles sont :

- **hémopathie lymphoïde (2)** (LLC)
- **viroses (2)** (parvoB19 mais aussi hépatites virales et VIH)
- **médicamenteuses (2)**
- **auto-immunes (2)** (lupus, sclérodermie)
- **syndrome paranéoplasique d'un thymome (2)**
- **congénitale (2)**
- **idiopathique (2)**

Il s'agit donc d'une érythroblastopénie isolée.

3°) En réinterrogeant le malade, on retrouve des symptômes de dysphagie d'installation progressive depuis quelques mois. Quels sont alors les diagnostics à envisager ? (9 points)

- **Thymome (3)** (premier diagnostic à envisager)
- **Compression œsophagienne par un ganglion d'une hémopathie lymphoide (3)**
- **Sclérodermie (3)**

4°) Le bilan paraclinique met en évidence un élargissement du médiastin antéro-supérieur par une masse polycyclique, précardiaque. Quel est le diagnostic finalement retenu ? (10 points)

Thymome (10)

Sex-ratio : 1, âge de survenue entre 40 et 60 ans, tumeur primitive la plus fréquente du médiastin. La localisation ainsi que la description radio sont typiques.

5°) Quels sont les syndromes paranéoplasiques fréquemment associés ? Comment les rechercher ? (18 points)

Myasthénie (4) : **interrogatoire (2)**, examen clinique, **électromyogramme des 4 membres (2), recherche d'Anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (2), test thérapeutique au Mestinon® (2)**

Agammaglobulinémie (4) : **électrophorèse des protéines sériques (2)**

6°) Quel est le syndrome tumoral qui pourrait compliquer ce tableau et comment le chercher ? (19 points)

Syndrome cave supérieur (10)

Examen clinique : **œdème du visage (1)**, **turgescence jugulaire (1)**, **œdèmes des membres supérieurs (1)** (en pèlerine), **circulation veineuse collatérale thoracique (1), cyanose faciale à l'extrême céphalée (1)** et troubles de conscience.
Examens complémentaires : **écho-doppler (2)**, **TDM injecté (2)**, phlébocavographie.

7°) On réalise l'exérèse chirurgicale de la lésion. L'anatomopathologue vous indique au téléphone qu'il retrouve des cellules épithéliales associées a des lymphocytes, avec un franchissement capsulaire. Quelles sont les conséquences sur le diagnostic et quelle est la conduite à tenir ? (12 points)

Il s'agit bien d'un thymome lympho-épithélial (4) (malgré la présence de lymphocytes, l'origine est épithéliale)
L'histologie révèle une forme maligne (car franchissement capsulaire)

Conduite à tenir : **élargissement éventuel de la chirurgie (4)** si l'exérèse n'a pas été complète, **radiothérapie adjuvante (2)** centrée sur la zone clippée au cours de l'opération (40 à 60Gys), **chimiothérapie complémentaire (2)** en cas d'exérèse incomplète ou de métastase(s) retrouvée(s).

Les tumeurs invasives ont une histologie similaire aux tumeurs encapsulées ; la distinction bénin/malin est donc fondée sur l'envahissement micro- ou macroscopique. On peut même dire que les thymomes doivent tous être considérés comme des tumeurs malignes à développement lent.

DOSSIER N°10

M. B, 65 ans, éthylique chronique, est amené en réanimation pour une hémathémèse de grande abondance. C'est un patient difficile à suivre cliniquement. Il n'est toujours pas sevré.
A côté de sa consommation alcoolique, il fume environ 1 paquet de cigarettes par jour.
Il ne prend pas de traitement.

1°) Quel est votre bilan paraclinique ?

2°) Quelles sont les 4 premières causes d'hémorragie digestive chez le cirrhotique ?

3°) A l'arrivée en réanimation, le malade est toujours en train de saigner. Sa tension artérielle est à 90/ 60 mmHg. Quelle est la conduite à tenir ?

4°) Que montre la numération formule sanguine en général chez ce genre de patient ?

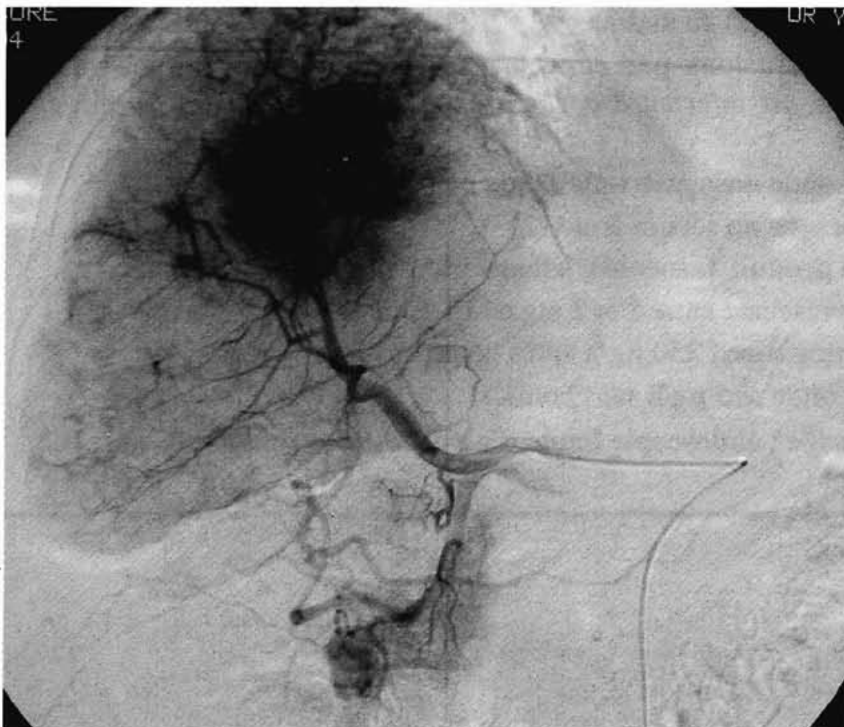
5°) Vous êtes appelé dans la chambre du patient à la nuit tombée pour un état d'agitation avec tremblement des extrémités, une température à 38,6°C, une hypersudation et une désorientation temporo-spatiale. Quel diagnostic posez-vous ?

6°) Quels sont les items qui vous permettent de déterminer la sévérité de cette affection ?

7°) Quelle est votre prise en charge ?

8°) L'état du patient s'améliore. L'hémorragie cède spontanément. Au bout de 3 jours, vous le retrouvez confus, avec des difficultés de coordination motrice et de la marche. Il reçoit alors depuis son hospitalisation une perfusion de G5% (3 L/j) avec de la vitamine B6 (1 amp de 500 mg/j), de la vitamine PP per os. Le patient est apyrétique avec une bonne tension artérielle.
Quel est votre diagnostic ? Quelle en est la physiopathologie ?

9°) Dans les suites, une artériographie est réalisée. Interprétez-la. Quelles ont probablement été les circonstances expliquant la réalisation de ce geste ?



1°) Quel est votre bilan paraclinique ? (10 points)

Groupage A, B, O, Rhésus
Numération formule sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, **créatinine (2)**
Radiographies : **de thorax de face (2)** et abdomen sans préparation.
Bilan hépatique complet (2) : ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine libre et totale.
α-fœto-protéine (2).
TP (1), TCA, fibronogène
ECG (1).
Saturation en oxygène

2°) Quelles sont les 4 premières causes d'hémorragie digestive chez le cirrhotique ? (8 points)

- **Rupture de varices œsophagiennes (2)**
- **Gastropathie d'hypertension portale (2)**
- **Ulcère gastro-duodénal (2)**
- **Lésion de mallory-weiss (2)**

3°) A l'arrivée en réanimation, le malade est toujours en train de saigner. Sa tension artérielle est à 90 / 60 mmHg. Quelle est la conduite à tenir ? (16 points)

Hospitalisation en **réanimation (1)**
Pose de plusieurs voies veineuses de bon calibre
Remplissage par solutés macromoléculaires (1) sans augmenter trop la tension *artérielle (TA moyenne aux environs de 80 mmHg pour ne pas augmenter la pression portale)*
Supplémentation vitaminique (2) : B1, B6 et PP intra-veineuse.
Oxygénothérapie (2) au masque
Si besoin transfusions par concentrés globulaires isogroupe, iso rhésus (2) *(dès que l'hémoglobine est inférieure à 7 g/dL ou dès 10 g/dL chez un patient aux antécédents coronariens)*
Pose d'une sonde nasogastrique (2) de bon calibre
Lavage gastrique au sérum froid (2)
Injection de produit vasoconstricteurs splanchniques (2) :

- Terlipressine : entre 1 et 2 mg en IV lente OU
- Somatostatine : 250 µg/h après un bolus de 250 µg OU
- Octréotide : 25 µg/h sans bolus.

Dès que possible : **endoscopie haute diagnostique et thérapeutique (2)**.
Surveillance.

4°) Que montre la numération formule sanguine en général chez ce genre de patient ? (9 points)

Le plus souvent :
- **Anémie macrocytaire (4)** ou macrocytose seule
- **Thrombopénie (3)** par hypersplénisme
- **Parfois pancytopénie multifactorielle (2)** : hypersplénisme, hémoluse, carence, ...

5°) Vous êtes appelé dans la chambre du patient à la nuit tombée pour un état d'agitation avec tremblement des extrémités, une température à 38,6°C, une hypersudation et une désorientation temporo-spatiale. Quel diagnostic posez-vous ? (14 points)

Délirium tremens (10) secondaire au sevrage éthylique brutal de l'hospitalisation (4).

6°) Quels sont les items qui vous permettent de déterminer la sévérité de cette affection ? (14 points)

	0	1	2	3
Pouls (2)	**< 80**	**81-100**	**101-120**	**> 120**
$TA_{systolique}$ (2)	**< 135**	**136-145**	**146-155**	**> 156**
Fréquence respiratoire (2)	**< 16**	**16-25**	**26-35**	**> 36**
Tremblements (2)	**0**	**De la main en extension**	**Tout le membre supérieur**	**Généralisées**
Sueurs (2)	**0**	**Paumes**	**Paume et front**	**Généralisées**
Agitation (2)	**0**	**Discrète**	**Généralisées mais contrôlables**	**Généralisées incontrôlables**
Troubles sensoriels	**0**	**Gêne par bruit ou la lumière**	**Hallucinations critiquées**	**Hallucinations non critiquées**

Plus le score est élevé, plus le syndrome de sevrage est sévère.
Un score >= 8 est considéré comme sévère.
Ce score s'applique à l'arrivée du patient ou pendant son hospitalisation.
C'est le score de Cushman

7°) Quelle est votre prise en charge ? (11 points)

Placer le patient en chambre seule, au calme (2)
Prévoir un éclairage doux (1)
Conserver les voies d'abord veineuses,
Bonne hydratation (2)
Vitaminothérapie : B1, B6 et PP par voie intraveineuse (2)
Si la fonction hépatique le permet :
Equanil® : 400 mg 3 / j
Ou Tiapridal® 4 à 6 amp /j (2)
Surveillance rapprochée (2) :
Pouls, TA, conscience
Etat d'hydratation, diurèse
Biologie : urée, créatinine, ionogramme sanguin, glycémie

8°) L'état du patient s'améliore. L'hémorragie cède spontanément. Au bout de 3 jours, vous le retrouvez confus, avec des difficultés de coordination motrice et de la marche. Il reçoit alors depuis son hospitalisation une perfusion de G5 (3L/j) avec de la vitamine B6 (1 amp de 500 mg/j), de la vitamine PP per os. Le patient est apyrétique avec une bonne tension artérielle.
Quel est votre diagnostic ? Quelle en est la physiopathologie ? (8 points)

- **Encéphalopathie de Gayet-Wernicke** (4)
- Elle est secondaire à une **carence en B1 (2)** (qui n'est pas supplémenté par les perfusions). De plus la perfusion de glucose majore la carence en thiamine
- Les lésions **sont situées au niveau des 3ème et 4ème ventricules, de l'aqueduc de Sylvius, des corps mamillaires, de l'hypothalamus et du thalamus (2)**

Le tableau complet retrouve :
- Un nystagmus horizontal avec paralysie d'un ou des deux VI. L'ophtalmoplégie épargne la musculature intrinsèque.
- Le patient peut décrire des hallucinations, des troubles de la mémoire
- Atteinte cérébelleuse avec ataxie statique, élargissement du polygone de sustentation, hypertonie axiale.

9°) Dans les suites, une artériographie est réalisée. Interprétez-la. Quelles ont probablement été les circonstances expliquant la réalisation de ce geste ? (10 points)

Artériographie sélective de l'artère hépatique (2).
Lésion hypervasculaire au sein du foie droit (2) (segment VIII).
Vascularisation classique : **artère hépatique moyenne pour l'ensemble du foie (2)**.
Cet examen a été réalisé probablement pour réaliser une **chimio-embolisation de la tumeur** (2) qui chez ce malade cirrhotique est à priori un **carcinome hépato-cellulaire** (2) (cirrhose, lésion hypervasculaire)

HEMOGRAMMES

HEMOGRAMME NORMAL DE L'ADULTE

I- LIGNEE ROUGE

1-Hématies

Chez l'homme : 4,5 - 6,2. 10^12/L ou 4,5 millions / mm^3
Chez la femme : 4 - 5,4. 10^12/L ou 4,5 - 5,4 millions / mm^3
Enfant de 1 an : 3,6 - 5. 10^12/L ou 3,6 - 5 millions / mm^3
Nouveau-né : 5 - 6 10^12/L ou 5 - 6 millions / mm^3

2-Hématocrite

Chez l'homme : 40 - 54%
Chez la femme : 35 - 47%
Nouveau-né : 44 - 62%
Enfant de 1 an : 36 - 44%

3-Hémoglobine

Chez l'homme : 13 - 18 g/100 ml
Chez la femme : 12 - 16 g/100 ml
Nouveau-né : 14 - 20 g/100 ml
Enfant de 1 an : 12 - 16 g/100 ml

4-Volume globulaire moyen : VGM

$$VGM = \frac{H^{te}}{\text{nbre de GR}} = 85\text{-}95\ \mu^3$$

< 80 : microcytose
> 95 : macrocytose

***NB :** chez le petit enfant : microcytose (75-80 μ^3) physiologique.*

5-CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

$$CCMH = \frac{Hb}{H^{te}} = 0{,}32\text{-}0{,}36$$

< 0,32 : hypochromie
Il n'existe pas d'hyperchromie (sauf erreur technique)

6-TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

$$TCMH = \frac{Hb}{\text{nbre d'hématies}} = 29 \pm 2\ \gamma\gamma$$

7-Réticulocytes : 25 - 100 000/mm³

Pour un taux d'hémoglobine normal

NB : ils deviennent des globules rouges en 24 h.

> 100 000 : régénératif

< 80 000 : arégénératif

II-LIGNEE BLANCHE

1-Numération des leucocytes (globules blancs)

4 000 - 10 000/mm³ (ou 4 à 10. 10^9/L)

Nouveau-né : 10-20. A 1 an : 4-12.

2-Formule

Polynucléaires neutrophiles : 1700 - 7000/mm³

Polynucléaires éosinophiles : 50 - 500/mm³

Polynucléaires basophiles : 10 - 50/mm³

Lymphocytes : 1500 - 4000/mm³

Monocytes : 100 - 1000/mm³

III-PLAQUETTES

150 000 à 450 000/mm³ (ou 150 à 450. 10^9/L)

IV-METABOLISME DU FER

1-Fer sérique : 11 à 34 μmol/L

2-Capacité totale de fixation : 50 - 60 μmol/L

3-Cœfficient de saturation : 30 ± 3%

4-Ferritine

- 30 à 180μg/L chez l'homme
- 20 à 80 μg/L chez la femme
- Une ferritinémie élevée peut se voir en cas de :
- Syndrome inflammatoire
- Syndrome myéloprolifératif
- Atteinte hépatique
- Une ferritinémie basse peut se voir dans un syndrome inflammatoire (avec une carence martiale associée).

V-MASSE SANGUINE

- Sang total : 70 +/- 10ml/kg
- Plasma : 45 +/-5/ml/kg
- Hématies : 30 +/-5ml/kg chez l'homme, 25 +/-5ml/kg chez la femme.

VI-ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

- Protides totaux : 60 à 75 g/L
- Albumine : 40 à 45 g/L
- Globulines : α1 (2 à 4 g/L), α2 (4, 5 à 7 g/L), β (7 à 13 g/L), γ (9 à 15g/L).

VII-IMMUNOELECTROPHORESE (CHEZ L'ADULTE)

- IgG : 6,5 à 15g/L
- Ig A : 0,8 à 4,5g/L
- IgM : 0,6 à 2,5 g/L
- IgD : 0,03 à 0,14g/L
- IgE : 0,0003 à 0,003 g/L.

VIII-ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE

- Hémoglobine A : 95 à 99%
- Hémoglobine A2 : 1 à3%
- Hémoglobine A3 : sous forme de traces
- Hémoglobine F : 0 à 2%.

IX-AUTRES DONNEES

1-Vitaminémie B12 : 300 +/-100 pg/ml
2-Acide folique sérique : 5 à 10 ng/ml
3-Acide folique globulaire : > 250 ng/ml.

MYELOGRAMME

I- LIGNEE ROUGE

- Erythroblastes : 8-30%
- Proérythroblastes : 0. 5 à 5%

II-LIGNEE GRANULEUSE

- Myéloblastes : 0,1 à 3,5%
- Promyélocytes : 0,5 à 5%
- Myélocytes-neutrophiles : 5 à 20%
- Métamyélocytes : 10 à 30%
- Polynucléaires :
  - Neutrophiles (7 à 25%)
  - Eosinophiles (0,2 à 3%)
  - Basophiles (0 à 0,5%)
- Lymphocytes : 5 à 20%
- Plasmocytes : 0,1 à 3,5%
- Monocytes : 0 à 0,2%
- Cellules histiocytaires : 0,1 à 2%
- Mégacaryocytes : 0,3 à 3%

MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME ET DE L'HEMOSTASE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

I-MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME

1-Volume plasmatique

- Augmentation importante :
  - Dès la 6ème SA
  - 20ème SA : croissance de 20%
  - 24ème SA : croissance de 50%
- Se normalise environ 6 semaines après l'accouchement
- Variations selon :
  - La parité
  - L'éthnie

2-Volume globulaire total

- Augmentation :
  - Lente
  - Progressive
  - Plus tardive
  - Moindre que celle du volume plasmatique

3-Numération de formule sanguine

- Hématies : 3,7 à 4 millions/mm^3
- Taux d'hématocrite : 30-35%
- Taux d'hémoglobine : 11-12 g/100ml en fin de 3ème trimestre
- VGM et CCMH : normaux
- Leucocytes : polynucléose neutrophile : 9000-15 000/mm^3
- Myélémie en début de travail
- Plaquettes : à la limite supérieure de la normale, avec résistance à l'héparine en fin de grossesse.

***NB :** les besoins en Fer, B12 et folates augmentent.*

Fer sérique : diminue de 35%

*Folates : diminuent. VS : augmentée **(30-50) : paramètre inutilisable***

II-MODIFICATIONS DE L'HEMOSTASE

1-Facteurs de coagulation

- Tous les facteurs de coagulation sont ± augmentés sauf : XI, XII, XIII
- Fibrinogène augmente dès le 4ème mois, malgré un volume plasmatique augmenté ; retour à la normale : 4 semaines après l'accouchement.
- VIIIc et VIII WBD augmente, même chez les hémophiles

Valeurs en fin de grossesse

Fibrinogène	**4, 6-5 g/l**
Facteur II	**100-125 %**
Facteur V	**100-150 %**
Facteur VII	**150-250 %**
Facteur VIII	**200-250 %**
Facteur IX	**100-150 %**
Facteur X	**150-250 %**
Facteur XI	**50-100 %**
Facteur XII	**100-200 %**
Facteur XIII	**35-75 %**
Antithrombine III	**75-100 %**

2-Fibrinolyse

- Elle s'abaisse lors de la grossesse
- Elle reste basse pendant le travail et l'accouchement
- Elle se normalise 1 heure après la délivrance

III- ANEMIES PENDANT LA GROSSESSE

Anémie par carence martiale :

- 80% des anémies pendant la grossesse
- 10-20% des grossesses
- Favorisée par :
  - Multiparité
  - Grossesses rapprochées
  - Lactation prolongée.

HEMOGRAMME CHEZ L'ALCOOLIQUE ET LE CIRRHOTIQUE

I- HEMOGRAMME

1- Lignées rouges

- Macrocytose sans anémie (VGM À 110)
- Réticulocytes normaux ou diminués
- Sur le frottis sanguin : proportion variable d'érythrocytes déformées en stomatocytes (zone centrale plus claire allongée en forme de bouche)

2- Lignée blanche

- Neutropénie en cas d'intoxication aiguë
- Puis régression en quelques jours et apparition d'une hyperleucocytose avec polynucléose et myélémie
- En règle générale : hyperleucocytose modérée avec monocytose
- Sur le frottis sanguin : hypersegmentation des polynucléaires et parfois vacuolisation des polynucléaires et des lymphocytes

3- Plaquettes

- Thrombopénie habituelle rarement importante.

II- MYELOGRAMME

- Riche dans les trois lignées parfois anomalies de la maturation cytoplasmique des mégacaryocytes

III- METABOLISME DES FOLATES

- Carence fréquente (carence d'apport, effet anti-folique de l'alcool, malabsorption intestinale, augmentation de l'excrétion urinaire)
- On observe une anémie macrocytaire avec diminution du taux de réticulocytes. Neutropénie et thrombopénie sont associées habituellement.
- Folates sériques diminuées, vitaminémie B12 normale ou élevée. LDH sérique élevée
- Sur le frottis sanguin : anisocytose avec macrocytose, polynucléaires hypersegmentés
- Myélogramme : moëlle riche avec hyperplasie érythroblastique et mégaloblastose

IV- METABOLISME DE LA VITAMINE B12

- Carence rare chez l'éthylique

V- METABOLISME DU FER

- Carence en rapport avec un saignement chronique (anémie hypochrome microcytaire)
- Parfois anémie de type inflammatoire
- Anémie sidéroblastique : anémie sévère, arégénérative avec un fer sérique élevé. Frottis sanguin : érythrocytes hypochromes et normaux. Myélogramme : hyperplasie de la lignée rouge avec des anomalies morphologiques et la coloration de Perls met en évidence des sidéroblastes en couronne.

VI- AUTRES

- Anémies hémolytiques : destruction splénique
- Syndrome de Zieve : hémolyse, stéatose hépatique et hyperlipidémie (augmentation des triglycérides, cholestérol, phospholipides et acides gras non estérifés)). Anémie normochrome, régérative
- Acanthocytose : anémie hémolytique grave de l'alcoolique présentant une atteinte hépatique sévère. Sur le frottis, on retrouve une anisocytose, des schizocytes et des acanthocytes
- Hémodilution
- Hémorragies
- Hypersplénisme (cf. chapitre splénomégalie)
- Hémolyse de la maladie de Wilson.

CAUSES MEDICAMENTEUSES D'AGRANULOCYTOSE AIGUES

- Antibiotiques :	pénicillines, vancomycine, chloramphénicol, céphalosporine, sulfamides antibactériens (Bactrim)
- Antiviraux (AZT)	
-Chimiothérapie anticancéreuse :	anthracyclines, agents intercalants, alkylants, alcaloïdes de la pervenche
- Antimalariques :	quinine et ses dérivés, dapsone (Disulone), pyriméthamine (Fansidar)
- Anticonvulsiviants :	phénythoïne (Dihydan), carbamazépine (Tégrétol), méprobanate (Equanil)
- Rhumatologie :	AINS (phénylbutazone), sels d'or, antalgiques (noramidopyrine)
- Anti-ulcéreux :	cimétidine (Tagamet)
- Psychotropes :	phénothiazines (Largactil, Nozinan)
- Antithyroïdien :	carbimazole (Néomercazole), benzylthiouracile (Basdène)
- Hypoglycémiants :	sulfamides
- Anti-coagulants :	phénindione (Pindione)
- Diurétiques :	acétazolamide (Diamox), hydrochlorothiazide (Modurétic)
- Cardio-vasculaires :	antiarythmiques, antihypertenseurs, béta-bloquants, captopril
- Antiagrégants :	ticlopidine (Ticlid)
- Autres :	allopurinol (Zyloric), lévamisol (Solaskil), pénicillamine (Trolovol), interféron, anti H1-H2...

CONDUITE A TENIR EN FONCTION DE LA TOXICITE

I-HEMATOLOGIQUE

1-Leucopénie

- Si le taux est supérieur à 1500/mm^3 dont 50% de polynucléaires neutrophiles : pas de traitement, surveillance de la numération de formule sanguine.
- Si le taux est entre 1000 et 1500/mm^3 : le malade doit rester isolé (à domicile le plus souvent). En cas de porte d'entrée infectieuse, on réalise des prélèvements sur les zones. En l'absence de fièvre : pas d'antibiothérapie.
- Si le taux est inférieur à 1000/mm^3 : hospitalisation en secteur stérile et antibiothérapie.

Toute leucopénie avec fièvre nécessite :

- Une hospitalisation
- Des prélèvements bactériens usuels : gorge, ECBU, hémocultures, voire des selles, cathéter central...
- Une antibiothérapie par voie parentérale à large spectre en l'absence de contre-indications et adaptée secondairement au besoin à l'antibiogramme
- Une prévention de la leucopénie par les facteurs de croissance.

2-Thrombopénie

- Entre 50000 et 100000/mm^3 : pas de traitement à prévoir. Surveillance des plaquettes. Si le taux reste bas, une corticothérapie peut apparaitre licite.
- Au dessous de 50000/mm^3 : surveillance du fond d'œil. En cas de syndrome hémorragique : une transfusion plaquettaire peut être nécessaire.
- Au-dessous de 20000/mm^3 : risque d'hémorragie viscérale grave : transfusion

II-DIGESTIVE

1-Nausées, vomissements

- Utilisation d'anti-émétisants antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT3 par voie intra-veineuse ou orale (à titre préventif dans les chimiothérapies moyennement émétisantes) en association avec les corticoïdes pour les chimiothérapies fortement émétisantes.
- Antinauséeux habituels : corticothérapie, primpéran, vogalène par voie intra-musculaire ou intra-veineuse en même temps que la chimiothérapie.

2-Diarrhées

- Régime alimentaire (suppression des fruits, jus de fruits...)
- Antispasmodiques (lopéramide).

3-Constipation

- Prévention : éviter une chimiothérapie neurotoxique chez un patient ayant reçu une radiothérapie abdominale
- Traitement symptômatique
- Seule thérapeutique efficace : arrêt de la molécule responsable.

III-UROLOGIQUE

1-Rénale

- Cas du méthotrexate :
  - Il faut alcaliniser les urines par l'addition d'une solution bicarbonatée isotonique.

2-Vésicale

- Etude du cyclophosphamide :
  - Risque d'apparition de cystite hémorragique d'ou nécessité :
    - ⁎ Alcaliniser les urines
    - ⁎ Hyperdiurèse (3/jour)
    - ⁎ Utilisation d'un uroprotecteur (type uromitoxan (mesna)) par voie parentérale : dose équivalente à la moitié de la dose de cyclophosphamide prescrite.

GM GSF (FACTEUR DE CROISSANCE

Indications :

- Chez les patients (avec une néoplasie non myéloïde) recevant une allo ou une autogreffe de moelle
- Au cours de chimiothérapies entraînant de manière significative des neutropénies fébriles

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants
- Patient atteint de néoplasie myéloïde

Précautions d'utilisation :

- Risque de croissance des cellules malignes notamment en cas de néoplasies myéloïdes (donc contre-indiqué) et de syndrome pré-leucémique
- Surveillance régulière de la numération leucocytaire : arrêt immédiat de l'administration en cas de taux supérieur à 50. 10^9 / L
- Inocuité non établie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- Inocuité non établie en cas de grossesse ou d'allaitement

Effets secondaires (rares) :

- Douleurs osseuses ou au site d'injection (rarement)

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5HT3

Mode d'action :
- Antagoniste sélectif des récepteurs 5HT3 à la sérotonine

Indication :
- Prévention des nausées et des vomissements

Contre-indication :
- Hypersensibilité au produit

Précautions d'emploi :
- Inocuité non établie en cas de grossesse ou d'allaitement : en cas d'administration nécessaire, évaluation du réel intérêt de l'administration
- Risque de ralentissement de la motricité colique : en cas d'occlusion subaiguë, une surveillance étroite du patient est nécessaire

Effets indésirables :
- Céphalées
- Constipation
- Augmentation Transitoire Des Transaminases
- Réactions cutanées minimes possibles

Surdosage :
- Pas D'antidote Spécifique
- Traitement symptomatique

TOXICITE DE LA CHIMIOTHERAPIE

I-TOXICITE HEMATOLOGIQUE

- Atteinte possible des 3 lignées
- Apparition en général en 3 à 4 jours avec baisse du taux des leucocytes et des plaquettes jusqu'à un maximum entre 7 à 10 jours (nadir) puis on observe une réascension des taux cellulaires jusqu'à une restitution.

II-TOXICITE DIGESTIVE

1-Nausées, vomissements :

Ces effets secondaires sont fréquents mais variables en fonction des drogues.

- Très fréquents : cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, méthochlorétamine, streptozocine, anthracyclines, lomustine, amifostine
- Peu fréquents : bléomycine, busulfan, chlorambucil, 5-fluoro-uracile, melphalan, méthotréxate, taxol, thiotepa, vincristine, vindésine, 6-mercaptopurine.

2-Stomatite :

- Apparition après 3 jours de traitement d'un érythème muqueux oral puis une ulcération au bout de 7 jours et persistance des signes pendant 7 jours environ.
- Médicaments en cause : 5-fluorouracile, méthotrexate, bléomycine, dactinomycine, doxorubicine, daunorubicine.

3-Trouble du transit intestinal

- ***Diarrhée*** : fréquente avec certaines drogues (5-fluorouracile (atteinte directe de la muqueuse intestinale)), cytarabine, dactinomycine, hydréa, méthotrexate.
- ***Constipation*** :
  - Facteurs de risque : masse tumorale intra-abdominale, utilisation de morphiniques, immobilité, sujet âgé, troubles métaboliques (dyscalcémie...).
  - Médicaments en cause : alcaloïdes de la pervenche (risque d'ileus paralytique nécessitant une alimentation parentérale en attendant l'amendement des signes survenant le plus souvent en quelques jours)
  - Prévention : éviter la prescription d'une chimiothérapie neurotoxique en cas d'irradiation abdominale ou de passé chirurgical abdominal récent.

4-Troubles hépatiques

- ***On peut retrouver :***
  - Une cytolyse : élévation modérée des transaminases (deux fois la normale) avec parfois élévation des gamma-glutamyl-transférases. Parfois, l'augmentation est majeure avec des signes d'insuffisance hépatique en cas d'utilisation de fortes doses de méthotrexate.
  - Un syndrome cholestatique : observer principalement en cas d'association à une hormonothérapie.

III-TOXICITE DERMATOLOGIQUE

1-Alopécie

- Toute chimiothérapie peut induire une alopécie. La perte de cheveux est réversible après l'arrêt du traitement (réapparition en 3 à 5 mois)
  - Médicaments en cause : anthracyclines, cyclophosphamide (endoxan).

2-Atteinte de la peau

- ***Des troubles de la pigmentation sont possibles :***
  - Photosensibilisation : 5-fluoro-uracile
  - Erythème et desquamation des extrémités, pigmentation blanche : bléomycine (par accumulation dans le tissu épidermique)
  - Potentialisation des troubles cutanés liés à la radiothérapie : actinomycine, adriamycine.

3-Atteinte des phanères

- Il existe une possibilité d'ongles cassants avec parfois des stries et une hyperpigmentation en bande.

4-Atteinte des muqueuses

- On peut noter des ulcérations non systématisées dans la cavité buccale (joues, langue...) responsables de douleurs et d'hémorragies
  - Médicament en cause : méthotrexate.

IV-TOXICITE LOCALE

- ***On peut rencontrer :***
  - En cas d'injection artérielle : un risque de spasme artériel
  - En cas d'injection intra-veineuse : des risques de veinite, de douleurs au point d'injection
  - Une extravasation de la substance : fuite de la molécule dans les tissus entourant le point d'injection avec apparition des signes immédiatement ou plusieurs jours après
  - Sensation de brûlures et érythème dans un premier temps puis apparition d'œdème, d'induration, d'ulcération et de nécrose.

Principales drogues responsables d'une toxicité locale

Atteinte sévère, Séquelles à long terme	Atteinte moins sévère, Peu de séquelles
• anthracyclines • mitomycine • alcaloïdes de la pervenche	• carmustine • cisplatine • étoposide • 5-fluoro-uracile (photosensilité également) • méchlrorétamine

V-TOXICITE URINAIRE

1-Toxicité rénale

- De nombreuses drogues à élimination rénale peuvent être responsables d'une telle atteinte. Des facteurs de risque sont à rechercher : âge, état nutritionnel, autres substances néphrotoxiques administrées (aminosides, AINS, amphotéricine B...), atteinte rénale préexistante.

PRINCIPALES DROGUES NEPHROTOXIQUES
• Asparaginase • Carmustine • Cisplatine • Hydroxyurée • Ifosfamide • Lomustine • Méthotrexate • Mitomycine • Streptozocine

- ***Méthotrexate***
  - Il précipite en milieu acide et peut donc entraîner une néphropathie. Aussi pour des injections supérieures à 200 mg, une hyperdiurèse ainsi qu'une alcalinisation des urines sont nécessaires. En cas d'atteinte rénale préalable, il faut doser la méthotréxatémie à 24 et 48 h. En effet, il existe un retard d'accumulation de la molécule d'où accumulation dans le secteur plasmatique et donc risque accru de toxicité hématologique.
- ***Sels de platine***
  - Il existe un risque de glomérulopathie ou de tubulopathie. Une hyperdiurèse est licite pendant le traitement. De même une surveillance de la diurèse est importante.

2-Toxicité vésicale

- L'atteinte vésicale peut être observé en cas d'utilisation d'ifosfamide ou de cyclophosphamide.
- Les métabolites toxiques en sont responsables.
- La prévention consiste en une hyperhydratation du patient et l'utilisation d'un uroprotecteur (mesna) très efficace.

VI-TOXICITE NEUROLOGIQUE

- On peut rencontrer une atteinte centrale (encéphalopathie, syndrome cérébelleux, myélopathies...) et périphérique (neuropathie périphérique).
- Plusieurs facteurs favorisant peuvent être retrouvés : voie d'administration, âge du patient, traitement concomitant neurotoxique, antécédent d'irradiation du système nerveux central.

NEUROTOXICITE DES DROGUES	
Encéphalopathie : • asparaginase • cytarabine • carmustine • cisplatine • cyclophosphamide • 5-fluoro-uracile • fludarabine • ifosfamide • méthotrexate • procarbazine **Neuropathie périphérique :** • carboplatine • cisplatine • cytarabine • étoposide • fludarabine • procarbazine • paclitaxel • téniposide • alcaloïdes de la pervenche	**Syndrome cérébelleux :** • cytarabine • 5-fluoro-uracile • procarbazine **Myélopathie aiguë :** • injection intrathécale de méthotrexate • injection intrathécale de cytarabine • injection intrathécale de thiotépa **Atteinte des nerfs crâniens :** • carmustine • cisplatine (atteinte de la paire VIII des nerfs crâniens, intérêt d'un audiogramme dans la surveillance du traitement) • 5-fluoro-uracile • fludarabine • alcaloïdes de la pervenche **Neuropathies végétatives :** • cisplatine • procarbazine • paclitaxel • alcaloïde de la pervenche

VII-TOXICITE CARDIAQUE

- On peut retrouver, principalement avec les anthracyclines, des atteintes cardiaques congestives et des cardiomyopathies (notamment l'adriamycine qui est responsable de modifications histologiques des fibres musculaires myocardiques).
- On peut rencontrer également : des troubles du rythme cardiaque, des insuffisances coronaires (5 fluoro-uracile), des péricardites...
- Les signes peuvent s'observer en phase aiguë, subaiguë ou chronique.
- Un bilan cardiaque avant traitement est donc nécessaire : interrogatoire précis, examen clinique complet, ECG, échographie cardiaque.

FACTEURS DE RISQUE DE CARDIOTOXICITE ET ANTHRACYCLINES	
Facteurs de risque	
dose cumulée	risque inférieur à 10% en cas de dose < 450mg/m2, en revanche risque majoré si la dose est supérieure à 550mg/m2
mode d'administration	
irradiation médiastinale	
cardiopathie préexistante	
âge du patient	risque plus élevé chez le jeune enfant et le sujet âgé
substance associée	risque accru en cas d'association à : cyclophosphamide, étoposide, dactinomycine, mitomycine, melphalan, vincristine, bléomycine, dacarbazine
état nutritionnel	en cas de malnutrition chez l'enfant

VII-TOXICITE PULMONAIRE

- Plusieurs types d'atteintes sont individualisables :
  - Les surinfections pulmonaires : favorisées par une leucopénie, un antécédent d'irradiation
  - Les réactions immunoallergiques à type d'infiltrats : notamment avec le méthotrexate, bléomycine, procarbazine
  - Risque d'œdème non cardiogénique : cytarabine, méthotrexate, mitomycine, cyclophosphamide
  - Fibrose pulmonaires : favorisée par une irradiation pulmonaire ancienne, des bronchites à répétition, pneumopathie ancienne. La bléomycine est l'agent principalement responsable (notion de dose seuil 300mg/m2 (atteinte exceptionnelle pour une dose cumulée inférieure). On note une évolution vers une insuffisance respiratoire grave parfois responsable du décès du patient.
  - Au-delà de cette dose, l'incidence de la complication est de 10% avec 2% de mortalité.

VII-TOXICITE GONADIQUE

- Chez la femme, une chimiothérapie peut être responsable de retard ou d'arrêt des menstruations. Les alkylants sont les principales drogues responsables.

Facteurs influençant les atteintes gonadiques
• Age du patient : chez une femme de plus de 40 ans, il existe un risque supérieur à 70% de castration chimique. Entre 20 et 40 ans, le risque est d'environ 30% • Période du cycle au moment du traitement • Dose administrée • Durée du traitement • Type de drogues utilisées • Antécédent d'irradiation pelvienne

Chez l'homme, toute chimiothérapie peut entraîner une diminution de la fertilité (oligospermie voire azoospermie). La réversibilité des atteintes est difficile à évaluer.

VIII-TOXICITE A DISTANCE

- C'est avant tout le risque carcino-génétique. Un deuxième cancer chimio-induit peut s'observer particulièrement en cas d'administration prolongée (supérieure à 2 ans) d'alkylants.
- On peut craindre notamment : leucoses aiguës de type myéloblastique, lymphomes malins, très rarement des cancers malpighiens.

CHIMIOTHERAPIE

ASPARAGINASE (KIDROLASE)

I- INDICATIONS

- Leucémies aiguës lymphoblastique ou myéloblastique
- Méningites leucémiques
- Lymphomes non hodgkiniens

II- CLASSIFICATION

- Inhibition indirecte de la synthèse protéique dans les cellules qui ne possèdent pas les enzymes permettant la synthèse locale de L-asparagine à partir d'acide aspartique, notamment en ce qui concerne les cellules leucémiques

III- TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie et anémie
- **Digestive** : toxicité hépatique, nausées, vomissements, diarrhée, pancréatite aiguë
- **Phénomène** allergique : avec des manifestations plus ou moins sévères
- **Rénale** : élévation de l'azotémie parfois insuffisance rénale
- **Autres** : hyperglycémie, état fébril (dans 25% des cas).

BLEOMYCINE

I- INDICATIONS

- Maladie de Hodgkin
- Tumeurs du testicule
- Tumeurs solides.

II- CLASSIFICATION

- Antimétabolique antibiotique

III- TOXICITE

- **Hématologique** : myélosuppression rare
- **Dermatologique** : hyperpigmentation, hyperkératose, œdème, érythème, urticaire, rash, alopécie
- **Pulmonaire** : pneumopathie interstielle et fibrose pulmonaire (dose cumulative supérieure à 300mg/m2)
- **Hypersensibilité** : réaction anaphylactique
- **Autres** : fièvre, hypotension, phlébite, syndrome de Raynaud, céphalées...

BUSULFAN (MISULBAN)

I- INDICATIONS (EN HEMATOLOGIE)

- Désordres sanguins de la lignée myéloïde
- Leucémie myéloïde chronique
- Conditionnement de greffe de moëlle
- Polyglobulies primitives
- Thombocytémies.

II- CLASSIFICATION

- Agent alkylant

III- TOXICITE

- **Hématologique** : aplasie médullaire avec correction lente, thrombopénie et anémie sévères
- **Digestive** : nausées, vomissements, anorexie, diarrhée...
- **Hépatique** : élévation des transaminases, maladie veino-occlusive...
- **Capillaire** : alopécie
- **Dermatologique** : mélanodermie, rash, réaction urticarienne...
- **Pulmonaire** : fibrose pulmonaire et évolution vers une insuffisance respiratoire
- **Neurologique** : rencontrée en cas d'utilisation à fortes doses, risques de confusion...
- **Génitale** : aménorrhée, azoospermie
- **Autres** : gynécomastie, asthénie, cystite hémorragique, fibrose endocardique, hypotension, syndrome d'Addison-like, risque carcinologique secondaire à distance...

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)

I- INDICATIONS

- Lymphome malin non hodgkinien, maladie de Hodgkin, myélome, neuroblastome, adénocarcinomes de l'ovaire et du sein, rétinoblastome, LMC, sarcome d'Ewing, tumeur de Wilms, rhabdomyosarcome, cancers de l'estomac, de la tête et du cou, du poumon, de la vessie, de l'utérus...

II- CLASSIFICATION

- Agent alkylant

III- TOXICITE

1- Hématologique :

- Leucopénie apparaissant 8 à 14 jours après l'administration et résolutive en 1 à 2 semaines
- Thrombopénie plus rare.

2- Gastro-intestinale :
- Nausées, vomissements (surtout à fortes doses) apparaissant habituellement 8 à 10 heures après l'administration
- Anorexie.

3- Dermatologique :
- Alopécie fréquente
- Pigmentation cutanée
- Dermatite.

4- Hépatique :
- Elévation des transaminases
- Hépatite rarement.

5- Neurologique :
- Maux de tête.

6- Pulmonaire :
- Fibrose pulmonaire très rarement.

7- Cardiovasculaire :
- Nécrose du myocarde
- Myocardite à fortes doses.

8- Urinaire :
- A fortes doses, risque de **cystite hémorragique**
- Fibrose vésicale
- Syndrome de Schwarz-Bartter.

9- Autres :
- Goût métallique pendant l'injection, Flusch facial,Congestion nasale, atrophie testiculaire, Cataracte, Hypothyroïdie, Aménorrhée, Urticaire, Fièvre, Angio-œdème, Néoplasie chimio-induite : **leucémie aiguë, cancer de la vessie**.

DACARBAZINE

I- INDICATIONS
- Maladie de Hodgkin (protocole ABVD), mélanome malin

II- CLASSIFICATION
- Agent alkylant

III- TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie
- **Gastro-intestinale** : nausées sévères, vomissements, parfois diarrhée
- **Dermatologique** : alopecie, photosensibilisation, risque d'extravasation
- **Hépatique** : élévation des transaminases, thrombose des veines sus-hépatiques, nécrose hépatique
- **Neurologique** : paresthesie faciale, syndrome confusionnel, troubles de la vision
- **Autres** : syndromes pseudo-grippaux, fièvre, goût métallique, flush facial

HYDROXYUREE (HYDREA)

I- INDICATIONS

- Leucémie myéloïde chronique
- Mélanome malin, cancer de l'ovaire inopérable
- Cancers de la tête et du cou, de la prostate.

II- CLASSIFICATION

- Antimétabolique

III- TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie, anémie
- **Gastro-intestinale** : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, constipation
- **Dermatologique** : rash, érythème facial, prurit, alopécie, hyperpigmentation
- **Neurologique** : maux de tête, hallucinations, désorientation
- **Rénale** : hyperuricémie, dysurie, protéinurie
- **Hépatique** : élévation des transaminases, ictère
- **Autres** : œdème pulmonaire, érythème...

METHOTREXATE

I-INDICATIONS

- Prophylaxie neuro-méningée des leucémies aiguës
- LMNH
- Parfois myélome.

II-CLASSIFICATION

- Antimétabolique (antifolique)

III-TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie, anémie rarement
- **Digestive** : nausée, vomissements, stomatite, diarrhée, anorexie, hématémèse, mealena rarement
- **Dermatologique** : érythème, photosensibilité, réaction urticarienne, dépigmentation, télangiectasie, réaction bulleuse, folliculite
- **Génito-urinaire** : dysfonctionnement rénal
- **Hépatique** : élévation des transaminases, fibrose, cirrhose
- **Neurologique** : encéphalopathie, confusion, maux de tête, irritabilité, en cas d'injection intra-thécale : paralysie, hémiparésie, maux de tête, troubles de la vision
- **Allergie** : anaphylaxie, rash, état fébrile
- **Ophtalmologique** : conjonctivite, hypersécrétion lacrymale
- **Pulmonaire** : pneumonie, fibrose pulmonaire, dyspnée
- **Autres** : malaise, ostéoporose, hyperuricémie, stérilité...

PROCARBAZINE (NATULAN)

I- INDICATIONS

- Maladie de Hodgkin
- LMNH, myélome multiple
- Mélanome, tumeurs cérébrales, cancer du poumon.

II- CLASSIFICATION

- Agent alkylant

III- TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie fréquente, anémie moins fréquente.
- **Digestive** : nausées, vomissements, anorexie, troubles du transit, crampes abdominales
- **Rénale** : syndrome de Fanconi, insuffisance rénale, diabète insipide néphrogénique
- **Hépatique** : élévation transitoire des transaminases, des LDH et des phosphatases alcalines
- **Neurologique** : confusion, syndrome dépressif, léthargie...
- **Métabolique** : hyperglycémie, sévère hypoglycémie chez les patients porteurs d'un insulinome
- **Autres** : fièvre, risque carcinologique secondaire à distance.

MERCAPTOPURINE (PURINETHOL)

I- INDICATIONS

- Leucémie aiguë, LMNH, leucémie myéloïde chronique

II- CLASSIFICATION

- Antimétabolique purique

III- TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie, anémie
- **Gastro-intestinale** : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée...
- **Dermatologique** : nécrose cutanée en cas d'extravasation du produit, parfois hyperpigmentation ou rash cutané
- **Hépatique** : ictère, élévation des transaminases, ascite, risque d'encéphalopathie hépatique
- **Neurologique** : maux de tête
- **Autre** : état fébrile.

VINCRISTINE (ONCOVIN)

I- INDICATIONS

- Leucémie aiguë, maladie de Hodgkin, lymphome, rhabdomyosarcome, tumeur de Wilms, neuroblastome, sarcome d'Ewing, ostéosarcome, mélanome, myélome multiple, cancers du côlon, du rectum, du sein, de l'ovaire, du poumon...

II- CLASSIFICATION

- Poison du fuseau

III- TOXICITE

- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie rarement
- **Gastro-intestinale** : nausées, vomissements, crampes abdominales, anorexie, constipation, diarrhée plus rarement...
- **Hépatique** : élévation des transaminases modérée et transitoire
- **Neurologique** : neuropathies périphériques, neuropathie autonome (ileus paralytique, rétention urinaire...), ataxie, myalgies, maux de tête...
  - ***NB :*** paralysie ascendante fatale en cas d'injection intra-thécale (formellement contre-indiquée)
- **Pulmonaire** : bronchospasme
- **Oculaire** : diplopie, ptosis, atrophie optique, ophtalmoplégie, hypoesthésie cornéenne, photophobie
- **Autres** : syndrome de Schwarz-Bartter, état fébrile...

AMSACRINE (AMSIDINE)

I- INDICATION

- Leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques

II- CLASSIFICATION

- Agent intercalant de l'ADN (stabilisation du complexe ADN-topo-isomérase II)

III- TOXICITE

- **Digestive** : nausées, vomissements, diarrhées
- **Stomatologique** : stomatite
- **Locale** : endoveineuse
- **Hématologique** : leucopénie, thrombopénie en général modérée, anémie...
- **Neurotoxicité** : crises d'épilepsie généralisées, neuropathie périphérique, céphalées...
- **Cardiotoxicité** : troubles du rythme... en particulier par effet cumulatif avec les anthracyclines, cardiopathie congestive
- **Autres** : coloration rouge des urines, choc anaphylactique rarement.